Spontanhypoglykämie bei Stoffwechselgesunden

Rita Jeschek

Diss.
München
1984

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Spontanhypoglykämie bei Stoffwechselgesunden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rita Jeschek
aus
Grafing
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Liebhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Spann
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18. Dezember 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung 1

B. Physiologie und Pathophysiologie der Blutzuckerregulation 3

C. Hypoglykämie - Spontanhypoglykämie

I. Symptomatik der Hypoglykämie 6
II. Definitionen und Klassifikationen der Hypoglykämie 8
III. Abgrenzung des Themas 12

D. Fälle von Spontanhypoglykämien bei stoffwechselgesunden Erwachsenen in der Literatur

I. Physiologische Spontanhypoglykämien
1) Hypoglykämie bei Sport, Muskelarbeit 13
2) Hypoglykämie bei Schwangerschaft, Laktation 18
3) Hypoglykämie bei Hunger, Mangelernährung 20
4) Hypoglykämie bei Kohlenhydratüberernährung 22
5) Kritische Betrachtung der physiologischen Spontanhypoglykämien 26

II. Funktionelle Spontanhypoglykämien
1) Darstellung der Fälle 28
2) Kritische Betrachtung der sog. funktionellen Spontanhypoglykämien 56

III. Organische und exogene Hypoglykämien
1) Spontanhypoglykämie in frühen Stadien des Diabetes mellitus 59
2) Spontanhypoglykämie bei Magenerkrankungen 64
3) Alkohol-Hypoglykämie 66
4) Medikamenteninduzierte Hypoglykämie - nicht Antidiabetika 73

E. Verkehrsmedizinische Bedeutung der physiologischen und funktionellen Spontanhypoglykämien 75

F. Schlußbetrachtung 77

G. Zusammenfassung 78

H. Literaturverzeichnis 83

A. EINLEITUNG

Schon bald nach der Entdeckung des Insulins beobachtete HARRIS 1924 (87) bei fünf Nichtdiabetikern Symptome ähnlich denen bei insulininduzierter Hypoglykämie des Diabetikers. Diese Symptome, z.B. "hunger, weakness and the anxiety neuroses", traten nach einer Mahlzeit auf und waren mit Blutzuckerwerten von weniger als 70 mg/100 ml korreliert. HARRIS postulierte das Konzept eines endogenen Hyper- oder Dysinsulinismus als Ursache der Hypoglykämie.

Drei Jahre später beschrieben WILDER R.M., et al. (207) den ersten Fall eines insulinproduzierenden Pankreastumors mit unbehandelbarer Hypoglykämie und im Jahre 1930 veröffentlichte DOEGE (45) den ersten Fall einer Hypoglykämie infolge eines extrapankreatischen Tumors. Mit zunehmender Beachtung der Hypoglykämie und verfeinerter Diagnostik erschlossen sich immer mehr Ursachen, die beim Nichtdiabetiker eine Hypoglykämie hervorrufen können.

Gleichzeitig ergaben sich auch immer mehr Definitionen und Einteilungsmodelle, die Zuordnung unter bestimmte Begriffe erfolgte zum Teil recht uneinheitlich. Doch wohl kein Begriff wurde so verwirrend und kontrovers verwandt wie der der reaktiven oder funktionellen Hypoglykämie (125). Diese war nicht nur Gegenstand der wissenschaftlichen Literatur sondern auch von pseudowissenschaftlichen, populären Büchern und Magazinartikeln - "Hypoglycaemia quackery " (209) mit Titeln wie "Low blood sugar and you" (68), "Your moods and blood sugar" (193) und "Sugar, sex and sanity" (51). Vorwiegend in den Vereinigten Staaten stellten immer mehr Patienten mit vielerlei unspezifischen Beschwerden die Eigendiagnose "Spontanhypoglykämie";zwei kalifornische Internisten prägten für diesen Symptomenkomplex, der fälschlicherweise einer Hypoglykämie zugeschrieben wurde, der Begriff "non-hypoglycemia" (YAGER YOUNG 1974 (211)). An der epidemischen Verbreitung dieses Symptomenkomplexes als Krankheit sollen jedoch die Ärzte nicht unschuldig gewesen sein (YAGER YOUNG (211), CAHILL SOELDNER (32)). Dies veranlaßte die American Diabetes Assosiation, Endocrine Society and American Medical Association 1973 (4) zu einer Stellungnahme über die Hypoglykämie, in der sie die Notwendigkeit einer kritischen Diagnosestellung betonten.

Die vorliegende Arbeit will versuchen, anhand der in der Literatur beschriebenen Fälle insbesondere die sog. funktionellen und physiologischen Spontanhypoglykämien beim stoffwechselgesunden Erwachsenen darzustellen. Dabei wird diesen beiden Gruppen ein breiter Raum einzuräumen sein,da sich hier die häufigsten Fälle finden mit Spontanhypoglykämie ohne organische Ursache. Des weiteren soll noch auf die Spontanhypoglykämie bei vermeintlich Stoffwechselgesunden

als Frühsymptom eines Diabetes mellitus und bei Magenerkrankungen sowie auf exogene "Spontanhypoglykämien" durch Alkohol und nicht-antidiabetische Medikamente eingegangen werden. Dazu wird es notwendig sein, zunächst die wichtigsten Mechanismen der Blutzuckerregulation zu erläutern. Des weiteren sollen die vielfältige Symptomatik der Hypoglykämie sowie verschiedene Definitionen und Einteilungsmodelle beschrieben werden, verbunden mit einer Abgrenzung des Themas. Die kritische Betrachtung der physiologischen/funktionellen Spontanhypoglykämien soll auch der Beurteilung ihrer forensisch-verkehrsmedizinischen Bedeutung dienen.

B. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER BLUTZUCKERREGULATION

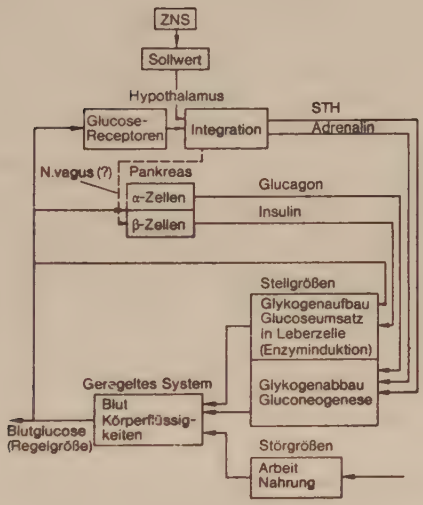

Abb.18 in SCHMIDT/THEWS (170) 1977, S. 676

In den Langerhans'schen Inseln des Pankreas liegen die Bildungszellen für die Hormone Insulin (ß-Zellen) und Glukagon (α-Zellen); Glukagon wird außerdem noch in Drüsen der Magen- und Duodenalschleimhaut gebildet. Bezüglich ihres Hauptwirkungsbereiches, der Beeinflussung des Blutglukosespiegels, verhalten sich diese beiden Hormone antagonistisch: Insulin senkt, Glukagon steigert den Blutzuckerspiegel, wobei quantitativ die Wirkung des Insulins erheblich überwiegt.

Glukagon steigert die Glykogenolyse in der Leber - ist damit Synergist des Adrenalis - und fördert die Glukoneogenese aus Aminosäuren, was durch eine erhöhte Lipolyse verstärkt wird. "Glukagon liefert Glukose, wo sie benötigt wird, und erlaubt einen Verbrauch an Fettsäuren, wo dies möglich ist" (168). Die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins wird auf folgende Faktoren zurück geführt (170): a) Die Glukosepermeabilität der Zellen, insbesondere der Herzmuskel-, Skelettmuskel-

und Fettgewebszellen (nicht der Gehirnzellen), wird durch Insulin erhöht und damit der Einstrom von Glukose in die Zelle sowie ihre intrazelluläre Metaboliserung gesteigert. b) In der Leber wird durch Insulin der Glykogenaufbau gesteigert. c) Die Bildung von Glukose aus Aminosäuren (Glukoneogenese) wird unter Insulineinwirkung vermindert. Das Insulin wirkt damit zugleich anabol (Körperansatz wird gefördert; in dieser Hinsicht ist es ein Synergist des Wachstumshormons). Insulin beeinflußt auch den Fettstoffwechsel, indem es die Aufnahmefähigkeit des Fettgewebes und der Leberzellen für freie Fettsäuren und deren Speicherung in Form von Triglyceriden (Depotfett) fördert; es wirkt damit dem Auftreten von Ketokörpern und Acidose entgegen.

Innerhalb des Regelsystems für die Blutglukosekonzentration in Blut- und Körperflüssigkeiten spielt das Insulin die Rolle des Stellgliedes. Sein Spiegel unterliegt in Abhängigkeit von der exogenen Glukosezufuhr erheblichen Schwankungen ohne daß dabei eine negative Rückkopplung stattfindet (der Insulinspiegel wird also nicht geregelt). Die Funktion des Insulins als Stellglied zur Konstanzerhaltung des Blutzuckerspiegels geht Hand in Hand mit seiner Steuerungsfunktion bei den metabolischen Prozessen auf zellulärer und subzellulärer Basis. Damit ist der Blutzuckergehalt als leicht meßbare Größe ein deutlicher Spiegel für die Stoffwechselfunktion des Insulins und einiger weiterer Hormone, die obg. Abb. zeigt.

Der Blutglukosespiegel wird normalerweise auf einem Wert zwischen 80 und 100 mg/100 ml gehalten. Die Konstanz wird durch wechselnde Kohlenhydrataufnahme mit der Nahrung und die variable Oxidationsrate der Glukose, die z.B. bei körperlicher Arbeit um ein Vielfaches ansteigen kann, ständig bedroht. Senkung der Blutglukose unter den Normwert wird vermutlich über Glukoserezeptoren im Hypothalamus erfaßt und führt zu einer Aktivierung von Blutzuckersteigernden Hormonen, nämlich Adrenalin, Wachstumshormon (STH) und Glukagon. Für die im Rahmen einer Streßreaktion neben Noradrenalin und Adrenalin gesteigerte Sekretion von Glukocortikoiden und Thyroxin ist dagegen eine Steuerung über Glukoserezeptoren nicht nachgewiesen. Auf welchem Wege die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel erfolgt, ist noch nicht restlos geklärt. Die beim Hund nachgewiesene Beeinflussung der Insulinsekretion über den n. vagus scheint nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dagegen wird angenommen, daß der Glukosespiegel im Pankreas selbst gemessen wird und die Sekretion der ß-Zellen so auf kurzem Wege gesteuert wird.

Das oben abgebildete Blockschaltbild bringt zum Ausdruck, daß bei der Konstanzerhaltung des Blutzuckers mehrere Regelkreise ineinandergreifen. Mit der Einführung eines variablen "Sollwertes" wird dabei der Tatsache Rechnung getragen, daß der Blutglukosespiegel eine Tagesperiodik aufweist.

Abweichungen des Blutglukosespiegels von der Norm werden als Hypo- bzw. Hyperglykämie bezeichnet. Für letztgenannte ist der weit verbreitete Diabetes mellitus die häufigste Ursache; dabei ist der Anstieg des Blutzuckerspiegels allein noch nicht als lebensbedrohlich anzusehen.

Bei einer Hypoglykämie dagegen besteht die unmittelbar bedrohliche Wirkung in einer mangelhaften Substratversorgung der Hirnzellen, für die die Glukose der einzige Energielieferant ist, der zudem auch nicht gespeichert werden kann (83). Unter Beachtung des oben erwähnten Regelkreises sind für das Auftreten von Hypoglykämien also, allgemein ausgedrückt, ein Überschuß an Insulin, ein vermehrter Glukoseverbrauch, eine zu geringe Glukosebereitstellung oder ein Ausfall der obg. kontrainsulinären Hormone verantwortlich (78).

Eine dadurch bedingte hypoglykämische Stoffwechselsituation zieht eine entsprechende Gegenregulation nach sich, nämlich des adrenergen Systems. Diese Komponenten, Blutzuckerernidrigung und Gegenregulationsmechanismen, führen, je nach Überwiegen des einen oder anderen Teils, zur entsprechenden Symptomatik.

C. HYPOGLYKÄMIE - SPONTANHYPOGLYKÄMIE

I. Symptomatik der Hypoglykämie

Kaum ein Syndrom bietet so viele, zum größten Teil völlig uncharakteristische Symptome wie der hypoglykämische Symptomenkomplex (135). Die Vielfalt und Ausprägung der Symptome sind abhängig vom Ausgangswert des Blutzuckers und der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalles, von den dabei einsetzenden gegenregulatorischen Vorgängen sympathikotoner Art, von der Tiefe der erreichten Blutzuckerwerte und der Dauer der Hypoglykämie (131, 132, 135). MARKS (122) weist in diesem Zusammenhang auch dem Alter des Patienten und der Adaption des Körpers, BEYER (16) dem Zustand der Hirngefäße eine Bedeutung zu. Nach GRESSNER et al. (81) scheint die Vielfalt der hypoglykämischen Ausdrucksformen noch durch andere Faktoren modifiziert zu werden, wie unterschiedliche Empfindlichkeit einzelner Hirnareale, vasomotorische Hirngefäßreaktionen, Abhängigkeit der aeroben Durchblutung von der Funktionsanforderung einzelner Hirngebiete sowie Empfindlichkeit vorgeschädigter bzw. minderdurchbluteter Hirnareale. Im großen und ganzen ist die individuelle Empfindlichkeit auf das Absinken des Blutzuckers recht unterschiedlich, wobei bei einem bestimmten Patienten dieselbe oder ähnliche Symptomatik immer wieder auftreten kann kann (170, 187).

Von den obg. Einflußfaktoren prägt in erster Linie die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalles das klinische Bild der Hypoglykämie: bei raschem Blutzuckerabfall entwickeln sich vor allem Zeichen der sympathischen Gegeregulation (Symptome der Adrenalinausschüttung); bei langsamem Blutzuckerabfall können vegetative Symptome völlig fehlen, ganz im Vordergrund stehen Zeichen der Neuroglukopenie (zentralnervöse Symptome der verminderten Gehirnfunktion) (16, 43, 113). Nach diesen beiden pathophysiologischen Vorgängen teilten auch TALKE/MAIER (196) die Hypoglykämiesymptome ein in 1) Symptome infolge Aktivitässteigerung des adrenergen Systems - Palpitationen, Tachykardie, Hypertonie, Stenokardie, Schweißausbruch - und 2) Symptome infolge Aktivitätsminderung des ZNS - Kopfschmerz, Hunger, Angst, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Amnesie, synkopale Anfälle, Herdsymptome, Tremor, Bewußtseinsverlust - .
Das klinische Bild setzt sich also zusammen aus einem Nebeneinander von vegetativen, psychischen und neurologischen Symptomen (BEYER 1974 (16)):

vegetative Sympt.	psychische Sympt.	neurologische Sympt.
kalter Schweiß	Unruhe	Sprach-,Sehstörungen
Zittern	Reizbarkeit	Parästhesien
Kopfschmerzen	depressive/ängstl.	Krampfanfälle
Herzklopfen	Verstimmung	Somnolenz
Heißhunger	Kritiklosigkeit	Reflexanomalien
beschl. Atmung	psychot./delirante	Pupillenstörungen
Müdigkeit	Zustände	Bewußtlosigkeit

Nach der Schwere der klinischen Symptome können mit GOTTESBÜREN, STROHMEYER (78) und anderen (48, 207, 211) drei Stadien unterschieden werden: 1) Beim leichten hypoglykämischen Anfall stehen die Zeichen einer vegetativen Übererregung im Vordergrund: Schweißausbruch, Herzklopfen, Unruhe, Zittern, Hunger, Frösteln und Akroparästhesien. Hinzu kommen zentralnervöse Symptome wie Konzentrationsschwäche, Gereiztheit, Koordinationsstörungen, herabgesetzte Sehschärfe und verwaschene Sprache. 2) Beim mittelschweren hypoglykämischen Anfall nehmen die zentralnervösen und psychischen Veränderungen zu: stotternde oder dysarthrische Sprache, starre Mimik, Doppelbilder, Merkfähigkeitsstörung, Verwirrtheitszustände und Halluzinationen. 3) Beim schweren hypoglykämischen Anfall überwiegen die zentralnervösen und psychopathologischen Befunde: motorische Unruhe, Erregungszustände, flüchtige Lähmungen, tonisch-klonische Krampfanfälle, Bewußtseinstrübung oder Bewußtlosigkeit bis zum tiefsten Koma.

Bei den zentralnervösen Störungen werden die phylogenetisch jüngsten Abschnitte des ZNS (Großhirnrinde und Cerebellum) mit dem größten Glukosebedarf am stärksten betroffen (170, 196). Nach DANNEHL (43) können Hypoglykämien besonders bei jüngeren Patienten jede Art epileptiformer Anfälle auslösen, während ältere Hypoglykämiker nicht selten das Bild einer Apoplexie mit Halbseitenlähmung bieten. Wegen der oft eindrucksvollen neuropsychiatrischen Symptome gelangen viele Patienten erst auf dem Umweg über den Neurologen oder Psychiater zum Internisten (43), die Vielgestaltigkeit der Symptomatik verleitet zu Fehldiagnosen (211).

Andererseits sind die beim Blutzuckerabfall auftretenden Symptome nicht spezifisch für die Hypoglykämie; Symptome der adrenergen Gegenregulation können bei jedem Katecholaminanstieg gleich welcher Ursache beobachtet werden, z.B. bei Angst; ebenso finden sich die Symptome der Neuroglukopenie auch bei cerebraler Anoxie (180). Aufgrund der Unspezifität der Hypoglykämiesymptome kommen somit differentialdiagnostisch eine Vielzahl von psychiatrischen, neurologischen, endokrinen und vaskulären Erkrankungen sowie Intoxikationserscheinungen in Frage (MARKS, ROSE 1981, p.101, (125)).

Nach überwiegender Meinung sind die Symptome der hypoglykämie nicht abhängig von der Ätiologie der Hypoglykämie (56, 122, 170). Auch ist eine Zuordnung von bestimmten Symptomen zu bestimmten Blutzuckerhöhen nicht möglich (43), und Blutzuckerwerte, die unbedingt zu hypoglykämischen Symptomen führen, können nicht sicher angegeben werden (113).

II. Definitionen und Klassifikationen der Hypoglykämie

Hypoglykämie heißt niedriger Blutzucker - von einer Hypoglykämie im weitesten Sinne spricht man, wenn der Blutzucker unter die Norm abfällt. Beginn und Ende des Normbereichs sind jedoch nicht einheitlich festgelegt: bei SCHMIDT, THEWS (171) liegt der Normbereich zwischen 80 und 100 mg/100 ml, DANNEHL (43) gibt 70 bis 100 mg% an, und GOTTESBÜREN, STROHMEYER (78) bezeichnen 60 bis 130 mg% als physiologisch. Entsprechend finden sich auch unterschiedliche hypoglykämische Grenzwerte, FIELD,DEKABAN (63) geben diese in Abhängigkeit von der Blutzuckerbestimmungsmethode an - Folin-Wu 55 mg%, Somogyi Nelson und Glukoseoxidase 45 mg%, Autoanalyser 50 mg% - , FIELD (62) bezeichnet allgemein einen hypoglykämischen Blutzuckerwert dann als signifikant, wenn der Blutzucker mindestens 5 mg% unterhalb der für die verwendete Meßmethode normalen Untergrenze liegt. Früher wurde der Blutzucker im Gesamtblut gemessen, seit der Einführung der Autoanalyser wird vorwiegend die Plasma- oder Serumglukose gemessen, deren Glukosewert 10 bis 15% höher liegt (151) - entsprechend sehen MARKS,ROSE (125) als hypoglykämischen Grenzwert eine Blutglukose von 2,2 mmol/l (= 40 mg%) bzw. eine Plasmaglukose von 2,5 mmol/l (= 45 mg%). Die gleichen Autoren geben eine Auswahl von Definitionen anderer Autoren an, wobei die hypoglykämischen Werte zwischen 2,2 und 3,9 mmol/l variieren (MARKS,ROSE 1981, p. 181, Tab. 9.1).

Ein Absinken des Blutzuckers unter einen bestimmten hypoglykämischen Wert (biochemische Hypoglykämie) ist an und für sich noch nicht pathologisch. Nach überwiegender Meinung ist die biochemische Hypoglykämie bedeutungslos, wenn nicht gleichzeitig Symptome der Hypoglykämie vorhanden sind (29, 107, 113, 125, 196). Nur wenn Zeichen einer Neuroglukopenie vorhanden sind, sei es gerechtfertigt, bei einem niedrigen Blutzucker von einer Hypoglykämie mit Krankheitswert zu sprechen, wobei als hypoglykämische Blutzuckerwerte meist Werte unter 40 mg% bzw. 2,2 mmol/l (18, 29, 48, 78, 180) bis 50 mg% bzw. 2,8 mmol/l (43, 56, 107, 113, 196) gefordert werden. Die Diagnosestellung der klinisch signifikanten Hypoglykämie soll neben der Dokumentation eines hypoglykämischen Blutzuckerwertes assoziiert mit Symptomen auch noch den Rückgang dieser Symptome durch Glukosezufuhr voraussetzen (122, 183).

HOFELDT, et al. (96, 97) gehen noch einen Schritt weiter und erheben den Plasmakortisolanstieg zu Streßwerten im Anschluß an einen Blutzuckerabfall mit gleichzeitigem Auftreten von Symptomen als Kriterium zur Definition einer "hypoglycemia as bona fide status". Dies dürfte jedoch wohl keine spezifische Antwort auf eine Hypoglykämie sein, sondern wohl eher eine Konsequenz von "boredom, irritability or anxiety" (124) und muß somit nicht als diagnostisches Kriterium gefordert werden.

Die Begriffe Hypoglykämie und Spontanhypoglykämie werden oft synonym verwendet oder auch unterschiedlich definiert. Die ursprüngliche Bedeutung der Spontanhypoglykämie war die Zusammenfassung aller Hypoglykämieformen, die nicht durch die Behandlung des Diabetikers mit Insulin - der weitaus häufigsten Hypoglykämieursache - entstehen (38, 82, 88, 173); später wurden den "endogenen" Spontanhypoglykämien die exogenen Hypoglykämien durch Insulin sowie durch orale Antidiabetika gegenübergestellt (16, 18). Weiter gefaßt werden teilweise auch andere, nicht zur Diabetesbehandlung eingesetzte, blutzuckersenkende Medikamente bei den exogenen oder iatrogenen Hypoglykämien angeführt (113, 123, 135); zusätzlich wird von einigen Autoren auch der Alkohol als Hypoglykämieursache von den Spontanhypoglykämien ausgeklammert (100, 170, 211).

Seit der ersten Beschreibung der Spontanhypoglykämie von HARRIS wurden eine Reihe von Klassifikationen vorgeschlagen. Die pathophysiologische Klassifikation betont die dynamischen Aspekte der Glukosehomöostase und ihre Störungen; so unterteilen MARKS,ROSE (125) in "A. increased glucose turnover rate B. decreased glucose turnoverate C. normal glucose turnover rate D. uncertain", wobei beispielsweise die pankreatischen sowie extrapankreatischen Tumoren auf verschiedenen pathophysiologischen Wegen zur Hypoglykämie führen können. Die heute wohl gebräuchlichste Klassifikation ist die klinische mit der Unterscheidung der Spontanhypoglykämien in A. Fasten- oder Nüchternhypoglykämien und B. reaktive oder postprandiale Hypoglykämien (18, 43, 46, 107, 187). Diese Einteilung ist von praktischem Nutzen, weil man oft schon aufgrund der Anamnese die Spontanhypoglykämie einer der beiden Gruppen zuordnen kann, je nachdem ob sie sich im Fastenzustand oder auf Nahrungszufuhr manifestiert. In einer der neuesten Übersichtsarbeiten (65) werden die Spontanhypoglykämieursachen nach pathophysiologischen Kriterien unter die Obergruppen postprandiale = reaktive Hypoglykämie und Nüchternhypoglykämie subsummiert - es werden sozusagen zwei Einteilungsmodelle verknüpft. DANNEHL (43) ordnet den reaktiven Spontanhypoglykämien die funktionelle = idiopathische Hypoglykämie, die Hypoglykämie bei Magenerkrankungen, die Hypoglykämie im Frühstadium des Diabetes mellitus, die Hypoglykämie bei Fruktose- und Galaktoseintoleranz sowie die familiäre leucininduzierte Hypoglykämie zu. Zur Gruppe der Fastenhypoglykämien zählt er die Hypoglykämie bei Inselzelltumoren, extrapankreatischen Tumoren, Lebererkrankungen, endokrinen Störungen wie Hypophysen- Nebennieren- Schilddrüseninsuffizienz, Glykogenspeicherkrankheiten sowie die Neugeborenenhypoglykämie. Die ätiologische Klassifikation weist auf die primäre Erkrankung hin, sofern sie bekannt ist und kann zur primären = kausalen Therapie hinführen. Im Grunde ist die Korrelation von niedrigen Blutzuckerwerten und hypoglykämischen Symptomen beim Nichtdiabetiker noch keine definitive Diagnose sondern es muß subsequent die Ursache der Spontanhypoglykämie herausgefunden

werden. Die ätiologische Klassifikation wird von Jahr zu Jahr länger, MARKS,ROSE (125) zählen beispielsweise pankreatische Erkrankungen, extrapankreatische Tumoren, endokrine Erkrankungen, angeborene Stoffwechseldefekte, Leberkerkrankungen, toxische Substanzen, die essentielle reaktive Hypoglykämie sowie verschiedene andere Ursachen auf. Wohl keine der vorgeschlagenen Klassifikationen ist vollkommen zufriedenstellend oder allumfassend. Dies ist jedoch verständlich, wenn man bedenkt, daß die Einteilungen entsprechend dem Ausgangspunkt oder Blickwinkel des jeweiligen Benützers gewählt wurden. Zudem sind die Einteilungsmodelle keineswegs dogmatisch. Ein bedeutsames Beispiel hierfür sind die Insulinome, welche bei der heute üblichen klinischen Einteilung in Fasten- und reaktive Hypoglykämien immer den ersteren zugeordnet werden - man sollte jedoch nie versäumen auch bei den reaktiven Hypoglykämien immer ein Insulinom als Ursache auszuschließen, da die Hypoglykämiesymptome beim Inselzelladenom auch reaktiv nach Essenszufuhr auftreten können (42, 181)!

Gleichzeitig mit den vielfältigen Klassifikationen ergeben sich auch Schwierigkeiten in der Nomenklatur. Insbesondere die Begriffe funktionelle und reaktive Hypoglykämie werden in sehr unterschiedlicher Weise verwendet. So benützen manche Autoren die "reaktive oder postprandiale Hypoglykämie" als Oberbegriff, unter den die funktionelle Hypoglykämie, die Hypoglykämie bei Magenoperierten, die Hypoglykämie bei frühem Diabetes mellitus und die Hypoglykämie bei Enzymdefekten fallen (43, 151), wobei diese Autoren die funktionelle Hypoglykämie synonym idiopathische Hypoglykämie benennen. Andere Autoren gebrauchen nur die "postprandiale Hypoglykämie" als Oberbegriff, subsummieren die gleichen Hypoglykämieursachen wie die vorgenannten Autoren, gebrauchen jedoch die Begriffe "funktionelle oder reaktive Hypoglykämie" synonym (46, 107). Dagegen ist bei wieder anderen Autoren (6, 56, 82) die funktionelle Hypoglykämie der Überbegriff, wobei GRIFFITHS (82) die reaktive Hypoglykämie, die Hypoglykämie nach Magenoperationen, die Hypoglykämie aufgrund nervöser Störungen und die Tabak-Hypoglykämie, FAJANS,FLOYD, VIJ (56) die reaktive funktionelle Hypoglykämie, die Hypoglykämie bei mildem Diabetes mellitus, die alimentäre Hypoglykämie, die Alkohol-Hypoglykämie, die Glukagonmangelhypoglykämie und Hypoglykämien bei Kindern, ANDREANI 1976 (6) sogar "alle Hypoglykämien, die nicht durch entzündliche und neoplastische Pankreaserkrankungen oder stoffwechselaktive extrapankreatische Tumoren hervorgerufen werden" subsummieren. BEYER,PFEIFFER (18) wiederum verstehen unter funktionellen Hypoglykämien die Hypoglykämie bei Muskelarbeit, bei Gravidität und Laktation sowie bei Unterernährung oder einseitiger Ernährung - also die gleichen Hypoglykämieursachen, welche MEYTHALER (132) als physiologische Hypoglykämien bezeichnet.

Dieser Überblick zeigt sowohl die verwirrende Uneinheitlichkeit der Nomenklatur sowie die unterschiedliche Zuordnung

von verschiedenen Hypoglykämieformen unter bestimmte Begriffe. Ebenso wie die Einteilungsmodelle und Definitionen ist also auch die unterschiedliche Nomenklatur im Kontext und aus dem Blickwinkel des jeweiligen Verfassers zu sehen, damit subjektiv und kaum allgemein verbindlich.

III. Abgrenzung des Themas

In der vorliegenden Arbeit sollen die in der Literatur beschriebenen Fälle von Spontanhypoglykämien beim stoffwechselgesunden Erwachsenen dargestellt werden, d.h. bei Patienten ohne endokrine oder sonstige Stoffwechselerkrankungen. Dabei soll als Leitfaden für die Fallgruppen die ätiologische Einteilung der Hypoglykämien bei MEYTHALER (135) dienen, da er den hier besonders interessierenden physiologischen und funktionellen Spontanhypoglykämien den breitesten Raum gewährt. Zudem findet sich bei MEYTHALER (131) die wohl treffendste Umschreibung für den Begriff "funktionelle" Spontanhypoglykämie als Spontanhypoglykämie ohne organische Veränderungen - in diesem Sinne erfolgt auch die Einteilung der Arbeiten unabhängig von der Nomenklatur. Des weiteren soll noch auf die differentialdiagnostisch wichtigen Spontanhypoglykämien bei nur vermeintlich Stoffwechselgesunden infolge eines frühen Diabetes mellitus, die Spontanhypoglykämie bei Magenerkrankungen sowie auf die durch Alkohol oder nicht-antidiabetische Medikamente verursachten Hypoglykämien eingegangen werden. Die Spontanhypoglykämien bei erworbenen Lebererkrankungen werden nicht dargestellt, denn trotz der zentralen Rolle der Leber in der Glukosehomöostase ist die Seltenheit einer Hypoglykämie sogar bei schwersten Leberschäden wie fulminanter Leberdystrophie, ausgedehnter Lebermetastasierung oder massivem Hepatom auffallend (107, 118, 187). Innerhalb der einzelnen Fallgruppen sollen die Arbeiten in etwa chronologischer Reihenfolge geschildert werden, um sich ergebende Tendenzen zu verdeutlichen.

D. FÄLLE VON SPONTANHYPOGLYKÄMIEN BEI STOFFWECHSELGESUNDEN ERWACHSENEN IN DER LITERATUR

Im folgenden sollen die im Schrifttum angeführten Fälle von Spontanhypoglykämien bei Erwachsenen ohne bekannte Stoffwechsel- oder endokrine Erkrankungen dargestellt und danach einer zusammenfassenden kritischen Betrachtung unterzogen werden.

I. Physiologische Spontanhypoglykämien

1) Hypoglykämie bei Sport, Muskelarbeit

Berichte über Spontanhypoglykämien als Folge extremer aber physiologischer Stoffwechselbelastung sind erstmals aus den 20er Jahren bekannt. LEVINE, et al. 1924 (115) sowie BEST, PATRIDGE 1930 (15) untersuchten den Blutzucker von Marathonläufern und fanden nach dem Lauf von 26 Meilen z.T. Werte unter 45 mg%. Die Läufer zeigten Symptome wie Muskelzucken, Blässe, kalter Schweiß, nervöse Reizbarkeit und Kollapsgefühl; diese Symptome, die der Hypoglykämie und Neuroglukopenie zugeschrieben wurden, verschwanden auf Kohlenhydratzufuhr. Die Hypoglykämie wurde erklärt durch eine vermehrte Glukoseassimilation der arbeitenden Muskulatur, wobei in diesen Fällen der Glukoseverbrauch die Glukoneogenese überschreitet. MARKS,ROSE (125) kritisierten an diesen frühen Arbeiten den fehlenden Beweis, daß die obg. Symptome durch die niedrige Blutzuckerkonzentration verursacht wurden bei den Läufern, die erschöpft und cyanotisch waren.

1930 beschreibt ROTH (165) das Beispiel eines 28jährigen Handlangers, der wegen Verdacht auf Epilepsie bzw. hysterische Anfälle eingewiesen wurde. Bei unauffälliger Familien- und sonst leerer Eigenanamnese traten diese Anfälle seit 10 Jahren zunehmend auf, und zwar stets bei der Arbeit am späten Vormittag oder Nachmittag. Das Nahen eines Anfalls bemerkte der Patient häufig selbst durch Kopfschmerzen und Gähnzwang, dann folgte Umsichschlagen mit Armen und Beinen, meist bei vollem Bewußtsein, gelegentlich mit retrograder Amnesie. Der körperliche Untrsuchungsbefund, Röntgen und Blutbild ergaben keine Besonderheiten; Epilepsie als Ursche der Symptome wurde ausgeschlossen. Der Autor stellte die Diagnose "Spontanhypoglykämie", da sich bei Arbeitsversuchen im Vergleich mit gleichaltrigen Testpersonen bei dem Handlanger ein Blutzuckerabfall unter 40 mg%, verbunden mit Symptomen wie Kopfschmerzen und Schwindelgefühl zeigte. Unter Einnahme von Zucker alle 15-30 Minuten während der Arbeit konnten die Anfälle vermieden werden. Die volle Symptomatik verbunden mit Blutzuckerabfall unter 40 mg% war auch durch Kohlenhydratentzug der Kost reproduzierbar. ROTH betrachtete als Ursache für das Auftreten der hypoglykämischen Anfälle starken Kohlenhydratverbrauch durch Arbeit oder Kohlenhydratentzug der Nahrung.

ROSENBERG (163) berichtet 1932 über einen ähnlichen Fall von Hyperinsulinismus durch sportliche Anstrengung bei gleichzeitiger Kohlenhydratkarenz. Der gesunde 34jährige Kollege Dr. St., ein geübter Sportsmann, unternahm einen 16km langen Skilanglauf mit 350m Steigung. Nach 13,5km stellte sich ganz plötzlich Taumeln und Verlust des räumlichen Orientierungsvermögens ein, es folgte Energielosigkeit, Gliederzittern, Angst, Herzklopfen und Gier nach Zucker. Alle diese Symptome welche der Kollege schon früher nach Eigeninjektion von Insulin an sich selbst kennengelernt hatte, verschwanden auf Würfelzuckerzufuhr. Willkürlich ließen sich solche Erscheinungen von Hyperinsulinismus durch sportliche Anstrengung bei ihm nicht reproduzieren!

Ebenfalls beim Skilaufen ereignete sich der von MARX 1936 (127) beschriebene Fall einer Spontanhypoglykämie. Ein 20jähriger Student verfehlte bei einem Abfahrtsrennen kurz vor dem Ziel plötzlich den Weg, sah die gesteckten Fahnen nicht mehr und fand sich schließlich nach einer Erinnerungslücke von wenigen Minuten weitab vom Ziel wieder mit Schwäche, profusem Schwitzen und Orientierungsverlust. Nach Essen von Rosinenbrot und Würfelzucker fühlte er sich sofort wieder frisch. Bei einem später durchgeführten Glukosebelastungsversuch zeigte sich eine hypoglykämische Nachschwankung von 40-52 mg% und dabei deutliche Schocksymptome. Die Möglichkeit einer Hypoglykämie als Frühsymptom eines Diabetes mellitus - der Vater des Skiläufers war Diabetiker und der Skiläufer selbst hatte wiederholt Urinzuckerspuren bei Glukosebelastungen - wurde vom Autor nicht bedacht.

Blutzuckeruntersuchungen bei leichtathletischen Sportarten führten MEYTHALER,DROSTE 1934 (136) an 60 männlichen und weiblichen Studenten durch, die Bandbreite der Testpersonen erstreckte sich vom Ungeübten bis zum Sportsmann. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen: Bei einmaligen, kurzen, maximalen Leistungen (Weitsprung, 100m- und 200m-Lauf) tritt bei trainierten und untrainierten Studenten ein kurzer Blutzuckeranstieg auf und danach ein meist langsamer Abfall zur Norm. Bei gut trainierten Sportsleuten kann hierbei eine leichte Neigung zu subnormalen Werten bestehen; bei einem Probanden fiel der Blutzucker 20 Minuten nach beendetem 100m-Lauf auf vom Autor bereits als hypoglykämisch bezeichnete Werte zwischen 70 und 80 mg% ab, die sich in geringem Schwitzen und länger dauernder Erholungszeit äußerten. Bei Mittelstreckenleistungen (400m-, 800m-Lauf) ergibt sich bei Trainierten wie Untrainierten ein Blutzuckeranstieg, in der Erholungsphase weist der Trainierte einen rascheren Blutzuckerabfall zur Norm auf als der Untrainierte. Beim Langstreckenlauf über 1000m reagiert der Untrainierte mit einer im Vergleich zum Trainierten deutlich stärkeren Blutzuckererhöhung während des Laufes, nach dem Lauf fällt der Blutzucker langsam zur Norm zurück. Tritt beim Trainierten während des Laufes eine Ermüdung ein, so kennzeichnet sie sich in der Blutzuckerkurve in einem Abfall der Werte bis in die

Nähe der Hypoglykämie; an zwei Beispielen korrelierten die Autoren die Ermüdungszeiten der Studenten während des 10000m Laufes mit dem Absinken des Blutzuckers auf Werte zwischen 70 und 80 mg%. Zusammenfassend erklärten die Autoren, daß ein Blutzuckerabfall unter die Norm während oder nach sportlichen Leistungen immer als Zeichen von Ermüdung oder Leistungsunfähigkeit anzusehen ist. Um das Zustandekommen dieser "Sporthypoglykämie" näher zu ergründen, stellten MEYTHALER,WOSSIDLO 1937 (138) weitere Untersuchungen bei Sportlern an. Es ergab sich, daß leichte und mittelstarke, nicht zu Erschöpfung führende Arbeitsleistung zu positvem Adrenalinnachweis im peripherem Blut führt, während sich bei übermäßiger, erschöpfender Arbeit kein Adrenalin mehr nachweisen läßt. Die Autoren schlossen daraus, daß der mit einer Hypoglykämie einhergehende "tote Punkt" beim Sport auf Adrenalinmangel zurückzuführen sei. 1966 setzte MEYTHALER (133) diese Untersuchungen fort und versuchte die Beziehungen zwischen Sport und vegetativ-hormonaler Regulation, Blutzuckerablauf, Ermüdung, Erholung und Einfluß des Trainings zu klären. Er fand heraus, daß endogener Nachschub von Zucker aus den Glykogenspeichern bei körperlichen Leistungen immer an die Funktion des sympathiko-adrenalen Systems gebunden ist, Adrenalin tritt als die vitale Mobilisierungssubstanz des Organismus zur Durchführung einer Arbeitsleistung seine "Sicherungsfunktion" an. Beim Untrainierten seien Muskulatur und Kreislauf großer, erschöpfender Arbeit nicht gewachsen, der Blutzucker wurde meist erhöht gefunden, da der mobilisierte Zuckervorrat nicht benötigt wurde. Beim Hochtrainiertem benötige die Peripherie aufgrund ihrer außerordentlichen Leistungsfähigkeit ein so großes Energiematerial, daß das adrenale System nicht mehr nachkomme, infolge Adrenalinmangels komme es zu hypoglykämischhen Blutzuckerwerten, damit zum "toten Punkt". Nach MEYTHALER können alle Faktoren, die schon an sich eine vermehrte Adrenalinabgabe hervorrufen, wie Hitze, Sauerstoffmangel, starke Erregung usw. das Eintreten dieses Zustandes beschleunigen. "Second wind" soll das Wiederauftreten von Adrenalin nach vorausgegegangener Erschöpfung des Adrenalins bedeuten. Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bei sportlichen Leistungen sei vor allen Dingen vom Trainingszustand abhängig; Training bedeute ein Anpassen der Peripherie an gesteigerte Leistungsfähigkeit, die ihrerseits eine Leistungssteigerung des vegetativen Systems zur Voraussetzung hat.

PRUETT 1970 (156) untersuchte das Glukose- und Insulinverhalten in Ruhe und unter längerdauernder Arbeitsbelastung bei Gesunden, die auf verschiedene Diäten gesetzt wurden. Die neun gesunden jungen Männer im Alter von 22 bis 33 Jahren waren alle relativ gut trainiert. Die Arbeitsbelastung bestand aus maximal 6 Stunden mit 6x45 Minuten Fahrradergometer bzw. Tretbahn im Wechsel und jeweils 15 Minuten Pause im Anschluß, bzw. Belastung bis zur Erschöpfung. Die Versuche wurden in zweiwöchigen Intervallen mit einer Belastung entsprechend 20%, 50% und 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme vorgenommen. Es zeigte sich, daß die Veränderungen der

Blutglukose während der Arbeitsbelastung nicht alleine auf die Diät, sondern vor allem auf die Dauer und Schwere der Arbeitsbelastung selbst zurückzuführen waren. Die 6-stündige Arbeit mit 20% der maximalen O_2-Aufnahme verursachte keinen signifikanten Blutzuckerabfall, während bei 50% und 70% der maximalen O_2-Aufnahme ein solcher Blutzuckerabfall verzeichnet wurde. Während der Belastung entsprechend 50% der maximalen O_2-Aufnahme kam es unter allen Diäten und in allen Fällen zu einem statistisch hochsignifikanten Blutzuckerabfall ($p<0,0001$) mit einem im Mittel auf 60% des Ruhewertes fallenden Blutzucker (von 45-81% bzw. 38,8-74,1mg%). Ganz ähnliche Ergebnisse zeigte die Arbeitsbelastung entsprechend 70% der maximalen O_2-Aufnahme bei 15 der insgesamt 18 Fälle, wobei sich hier bei den verschiedenen Diäten kleine Unterschiede ergaben. Die drei Probanden dieser Testreihe mit fehlendem bzw. geringerem Blutzuckerabfall waren zwei Personen unter fettreicher Diät und eine Person unter kohlenhydratreicher Diät mit Überschreitung der O_2-Aufnahme auf 73%. Der Blutzuckerabfall war jeweils begleitet von zentralnervösen Symptomen wie Schwindel, kurzfristiger "blackout", Übelkeit und Verwirrung. Diese Symptome traten innerhalb 15 Minuten nach Arbeitsende auf, danach wurde ein Wiederansteigen des Blutzuckers beobachtet. Diese Ergebnisse wurden ergänzt durch die Studien von HERMANSEN,PRUETT, et al. 1969 (92) und 1970 (93). Es ergab sich, daß Arbeit, die so extrem ist, daß sie nicht länger als eine Minute durchgehalten werden kann, eine beträchtlichen Blutzuckeranstieg zur Folge hat. Bei fünf jungen Menschen (zwei Frauen, drei Männer) wurde der Blutzucker vor, während und nach intermittierender Muskelarbeit von kurzer Dauer untersucht. Diese bestand in 5x60 Sekunden Rennen entsprechend 50-60% der maximalen O_2-Aufnahme mit jeweils vierminütiger Pause dazwischen und führte zu einem Blutzuckeranstieg von 82,6mg% in Ruhe auf 170,7mg% nach Belastung.
Auch RODAHL, et al. 1964 (161) fanden heraus, daß es in der Regel bei schwerer Arbeit, die nur wenige Minuten durchgestanden werden kann, zu keinem Blutzuckerabfall kommt. Entsprechend dem Ausnahmefall der oben beschriebenen Arbeit PRUETT's (156) bestätigen die Ergebnisse von HULTMAN 1967 (102) und HERMANSEN,HULTMAN,SALTIN 1967 (91), daß längerdauernde Arbeit mit 75-80% der maximalen O_2-Aufnahme nur zu einem geringen oder gar keinem Blutzuckerabfall führt.

BJÖRKMANN, et al. (20) zeigten, daß man sogar durch körperliche Arbeit während des Fastens nicht hypoglykämisch wird. Über ihre Studien wurde am Schwedischen Ärztetag "Riksstämma 1982 in Stockholm berichtet: Unter körperlicher Arbeit nach einer Nacht des Fastens erhöht sich die Glukoseaufnahme der Muskulatur. Durch eine gleichzeite Steigerung der Glykogenolyse in der Leber wird die Glukosehomöostase aufrechterhalten. Nach drei Tagen Nahrungsentzug kommt die gesamte Glukose aus der Glukoneogenese. Auch nach 60stündigem Fasten unter körperlicher Arbeit bleibt die Glukosehomöostase erhalten, weil es zu einer kräftigen Glukoneogenese, einer

verminderten Ausschöpfung der Blutglukose in der arbeitenden Muskulatur und zu einer erhöhten Ausnutzung des Muskelglykogens kommt. Fasten und körperliche Arbeit sind also durchaus vertretbar, jedenfalls einige Tage lang.

FELIG, et al. 1982 (60) widerum bekräftigte das Vorkommen einer Hypoglykämie bei Gesunden während körperlicher Belastung. Dabei ist jedoch die Hypoglykämie rein chemisch als Blutglukose $<$ 45mg/100ml bzw. 2,5mmol/l definiert. Von 19 gesunden normalgewichtigen Männern zwischen 18 bis 47 Jahren, die ihre gewohnte Ernährung erhielten, wurde bei sieben Probanden eine Hypoglykämie gefunden, nachdem sie an einem Fahrradergometer bei 60-65% der maximalen aeroben Kraft bis zur Erschöpfung trainierten. Die Blutglukosekonzentration erreichte nach 60-150 Minuten Training die hypoglykämischen Werte, trotzdem konnten diese 7 Männer das Training für 15-70 Minuten weiter fortführen. Somit war die Zeit bis zur Erschöpfung nicht wesentlich verschieden von den Männern, die unter gleichen Bedingungen belastet wurden, aber normale Blutzuckerwerte aufwiesen; ebenso waren die Pulsfrequenz und die auf der Borg Skala gezeigte Anstrengung gleich. Das Plasma-Adrenalin verhielt sich umgekehrt zum Blutzuckerspiegel und war bei den hypoglykämischen Männern 3x höher. Die zusätzliche Gabe von Glukose verhütete die chemische Hypoglykämie und führte auch zu einem geringerem Anstieg des Serumadrenalins, änderte aber weder die Leistungsfähigkeit noch die Zeit bis zur Erschöpfung.

2) Hypoglykämie bei Schwangerschaft, Laktation

WIDMARK (206) berichtete 1928 über den Verlust von Kohlenhydraten durch die Muttermilch als Ursache für eine Hypoglykämie bei Kühen. Zur gleichen Zeit schrieb STENSTRÖM (188, 189), es "liegt kein plausibler Grund vor, anzunehmen, daß die Verhältnisse beim Menschen prinzipiell verschieden von denen bei Kühen sind" und schilderte den Fall einer 40jährigen Frau mit hypoglykämischen Erscheinungen während der Laktation. Die Frau fühlte sich seit ihrem vor 4 Monaten durchgemachtem Partus müde und matt, litt unter vorwiegend nächtlichem Schwitzen und Belastungsdyspnoe. Die klinische Untersuchung ergab eine latente Lungentuberkulose und einen kompensierten Herzklappenfehler - "hierin könnten die Beschwerden ihre plausible Erklärung finden", vermutete der Autor. Doch als die Patientin dann, ohne Abbruch des Stillens, auf eine Fett-Gemüse-Diät gesetzt wurde, zeigte sie zunehmend starkes Hungergefühl, Abgeschlagenheit und Müdigkeit, Zittern und Schweißausbrüche - Symptome wie bei Insulinüberdosierung - und die festgestellten niedrigen Nüchternblutzuckerwerte (0,05; 0,04 und 0,05%) "bestätigten, daß es sich wirklich um eine hypoglykämische Reaktion handelte". Unter gewöhnlicher Kost verschwanden die Symptome unter gleichzeitigem Blutzuckeranstieg, sodaß der Autor annahm, daß die Diätänderung die auslösende Ursache der hypoglykämischen Reaktion war. Nach Beendigung der Stillzeit erhielt die Patientin wieder für 6 Tage eine Fett-Gemüse-Diät, dabei hielt sich der Blutzucker innerhalb normaler Grenzen und die hypoglykämischen Symptome stellten sich nicht mehr ein, sodaß STENSTRÖM das Untersuchungsresultat in Einklang mit der aufgestellten Arbeitshypothese der Laktationshypoglykämie sah: "Die Ursache der Hypoglykämie und des begleitenden Symptomenkomplexes war offenbar, daß dem Blut zum Zwecke der Milchbildung Zucker in einer Menge entzogen wurde, die wegen des geringen Gehaltes der Nahrung an Kohlenhydraten nicht in entsprechender Menge ersetzt werden konnte".
Einzig auf diese frühen Arbeiten von WIDMARK und STENSTRÖM gründete sich bei einigen wichtigen Übersichtsaufsätzen der folgenden Jahre die Behauptung einer Spontanhypoglykämie bei Schwangerschaft oder Laktation (41, 137).

Seit Beginn der 60er Jahre wurden viele experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Blutglukose bei Müttern vorgenommen, wobei die Angaben über die Blutglukosenüchternwerte in der Schwangerschaft unterschiedlich sind: BECKER et al. 1971 (12) fand ebenso wie ROSZKOWSKI,JANEZEWSKA 1964 (164) vergleichsweise unveränderte Werte, RADDING 1962 (157) beobachtete sogar erhöhte Blutzuckerwerte. Dagegen ermittelten HAGEN 1961 (85) und BLEICHER, et al. 1964 (21) im letzten Trimenon verminderte Blutglukosenüchternwerte, wobei die Werte ante partum 75,2±2,8mg/100 ml gegenüber 92,5±2,7mg/100 ml post partum betrugen. Ähnliches ergaben auch die Untersuchungen von MOWAT, et al. 1970 (141), TYSON,MERIMEE 1970 (200), LIND, et al. 1973 (116), FISHER, et al. 1974 (66),

KÜHL 1975 (112) und SPELLACY,GOETZ 1963 (186). FAIRWETHER 1971 (55) ermittelte herabgesetzte Blutglukosewerte schon ab der 6. Schwangerschaftswoche. Bei Vergleichsuntersuchungen mit Nichtschwangeren fand MØLLER 1969 (140), daß in den beiden letzten Schwangerschaftsmonaten die Blutglukosewerte 10-15% niedriger lagen. Die Untersuchungen von VICTOR 1974 (203) ergaben eine Herabsetzung des Plasmaglukosenüchternwertes um 5-15 mg/100 ml (0,28-0,83 mmol/l), der "Normalwert" würde demnach bei Schwangeren auf 65 mg/100 ml (3,6 mmol/l) sinken.
Es sollte betont werden, daß bei allen obg. Arbeiten mit Erniedrigung des Nüchternblutzuckerwertes in der Schwangerschaft die Glukosewerte nie unter 65 mg/100 ml sanken und außerdem nie mit hypoglykämischen Symptomen assoziiert waren.

FELIG,LYNCH 1970 (61) verglichen die metabolische Antwort auf 84stündiges Fasten bei 12 Schwangeren in der 16.-22. Schwangerschaftswoche mit der bei 6 nichtschwangeren Frauen. Alle Frauen waren gesund - kein Anhalt für Diabetes, Schilddrüsen- oder Nebennierenstörung oder sonstige Erkrankungen - und von normalem Gewicht; die Schwangeren im Alter von 16-26 Jahren, die Nichtschwangeren 19-23 Jahre alt. Bei beiden Gruppen resultierte das Fasten in einem Abfall der Plasmaglukose, bei den Schwangeren jedoch war der Blutzuckerabfall stärker und rascher als in der Kontrollgruppe - Hungerzustand und Gravidität scheinen additiv zu wirken. Die Plasmaglukosekonzentration fiel bei 9 der insgesamt 12 Schwangeren unter 50 mg/100 ml; jedoch keine dieser 9 Schwangeren mit hypoglykämischen Plasmaglukosewerten zeigte Symptome der Hypoglykämie!

In HINCKERS' Lehrbuch aus dem Jahre 1977, welches sich ausschließlich mit dem Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft befaßt (94), findet sich kein Hinweis auf das Vorkommen einer Spontanhypoglykämie bei schwangeren Frauen.

5) Hypoglykämie bei Hunger, Hungerernährung

Auf die Extremfälle von Spontanhypoglykämie infolge chronischer Hungerernährung weisend Hungerversuch, welche von [illegible] Mosby (1966) sowie [illegible] (1965) durchgeführt wurden, sollen hier nicht näher eingegangen werden. Es sind diese als "physiologische" zu bezeichnen können.

[illegible] (1966) untersuchten [illegible] Patienten während [illegible] Hungerperiode [illegible] Die [illegible] Patienten, 5 Studenten und die Versuchsperson im Alter von [illegible] Jahren, befanden sich bei bester Gesundheit und gingen während des Tests ihrer gewohnten Arbeit nach. Die Blutglukosewerte [illegible] Tag des Fastens ein Tiefwert und blieben bis zum Ende des Versuches stabil, die Werte [illegible] mg/100 ml. Somit fiel der Blutzucker während einer [illegible] Fastens [illegible] nicht und hypoglykämische Symptome traten nicht auf!

[illegible] Ergebnissen kommen [illegible] und [illegible] [illegible] [illegible]

unter 50 mg% auf. Bei den Männern fiel die mittlere Plasmaglukose von 89,0±3,5 mg/100 ml zu Fastenbeginn bis auf 67,5±3,0 mg/100 ml. Bei den Frauen der Studie I war die Basalkonzentration ähnlich mit 89,0±3,2 mg/100 ml, aber nach 48 Stunden Fasten war die Glukose auf 52,5±3,4 mg/100 ml gefallen. Die mittleren Glukosetiefstwerte waren in der Studie I bei den Männern 66,4±2,9 mg/100 ml und bei den Frauen 47,8±2,9 mg/100 ml, bei den Frauen der Studie II 41,3±1,9 mg/100 ml.
In ihrer Arbeit von 1977 beobachteten MERIMEE,TYSON (130) 20 Männer und 60 Frauen während 72 Stunden Fastenzeit, alle idealgewichtig und gesund. Die mittlere Basalkonzentration vor dem Fasten war ähnlich: Männer 85,0±1,5 mg/100 ml, Frauen 82,9±1,3 mg/100 ml. Signifikante Unterschiede der Glukosewerte von Männern und Frauen ergaben sich während des Fastens: die mittlere Glukosetiefstkonzentration war bei den Männern 66,8±3,4 mg/100ml, bei den Frauen 42,5±1,6 mg/100ml. Bei 16 adipösen Probanden (je 8 Männer und Frauen) mit einem Körpergewicht über 20-45% des Idealgewichts ergab sich keine Geschlechtsdifferenz: während 72 Stunden Fastens fiel die Glukose bei Männern wie Frauen nie unter 55 mg/100 ml; die mittleren Glukosetiefstwerte waren bei den adipösen Männern 65±8,9 mg/100 ml, bei den adipösen Frauen 60±6,8 mg/100 ml. Weder in der Arbeit von 1974 noch in der von 1977 wurde das Auftreten hypoglykämischer Symptome erwähnt. Die Tatsache, daß während 3 Tagen Fastens bei Frauen hypoglykämische Blutzuckerwerte ohne hypoglykämische Symptome auftraten, ließ MERIMEE (128) folgern, daß neue Standardnormalwerte für die Plasmaglukose während des Fastens aufgestellt werden müßten: nach 24stündigem Fasten würde die untere Normalgrenze bei Frauen 35 mg/100 ml, bei Männern 55 mg/100 ml betragen.

Es kann nochmals auf die schon beschriebene Arbeit von BJÖRKMANN, et al. (20) verwiesen werden, der ebenfalls zeigte, daß die Glukosehomöostase nach 3 Tagen Nahrungsentzug aufrechterhalten bleibt, und daß man sogar durch körperliche Arbeit während des Fastens nicht hypoglykämisch wird.

Im Rahmen einer Studie über Alkoholhypoglykämie untersuchten FIELD,WILLIAMS,MORTIMORE 1963 (64) fünf junge stoffwechselgesunde Kontrollpersonen, und stellten fest, daß 72stündiges Fasten keine Hypoglykämie verursachte.

4) Hypoglykämie bei Kohlenhydratüberernährung

1931 berichtete WATERS (205) über 3 Fälle von Spontanhypoglykämie infolge kohlenhydratreicher Ernährung bzw. nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Beim ersten Fall handelte es sich um eine 54jährige Frau, die seit 2 Jahren anfallsweise Herzklopfen von unterschiedlicher Dauer und Häufigkeit mit retrosternaler Ende und Kopfschwere hatte. Da die körperliche Untersuchung unauffällig war, wurde zunächst die Diagnose "paroxysmale Tachykardie" gestellt. Die Patientin hatte weiterhin diese Attacken, aber erst 6 Jahre später wurde bemerkt, daß sie jeweils 3-4 Stunden nach den Mahlzeiten auftraten und Essen oft Besserung brachte. Die Patientin erinnerte sich, daß sie vorher oft schwach, hungrig und nervös war und glaubte, ersticken zu müssen. Diese Symptome ließen den Autor eine hypoglykämische Reaktion als ätiologischen Faktor vermuten, daraufhin entnommene Blutproben während der Symptomatik zeigten Werte von 60 mg%. Die Befragung nach den Eßgewohnheiten ergab, daß die Patientin immer sehr viel Süßigkeiten gegessen hatte. Unter fettreicher und kohlenhydratarmer Diät traten die Symptome nicht mehr auf. Beim zweiten Fall klagte eine 45jährige Frau über seit 4 Jahren rezidivierende Anfälle mit Atemnot, Schwitzen, Schwäche und Zittrigkeit, welche meist 3-4 Stunden postprandial auftraten und sich durch Essenszufuhr besserten. Die Patientin ernährte sich seit langem vorwiegend kohlenhydrathaltig. Die körperliche Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund. Der Blutzucker war während einer solchen Attacke 51 mg%, und weitere Beobachtungen zeigten, daß diese Anfälle vorwiegend bei Blutzuckerwerten unter 55 mg% auftraten. Unter fettreicher und kohlenhydratarmer Diät war die Patientin, außer während der Menstruation, beschwerdefrei. Beim dritten Fall handelte es sich um einen 48jährigen Mann mit Kopfschmerzen, Hunger, Schwitzen, Schwäche und Erstickungsgefühl jeweils ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten auftretend. Diese Symptome begannen vor 2 Jahren, seitdem der Patient eine kohlenhydratreiche Diät einhielt, um epigastrische Beschwerden zu verbessern. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Durch Gabe von 100 g Glukose verbesserten sich die Kopfschmerzen, jedoch 3 Stunden nach der Glukoseeinnahme fiel der Blutzucker auf 60 mg% und die hypoglykämischen Symptome traten wieder auf. Unter fettreicher und kohlenhydratarmer Diät traten diese Attacken nicht mehr auf. Der Autor führte die Spontanhypoglykämie dieser drei Fälle auf eine excessive Insulinausschüttung bei kohlenhydratreicher Ernährung zurück.

HASTING-JAMES 1949 (88) vermuteten, daß beinahe 10% der Bevölkerung als mögliche Kandidaten für die sog. idiopathische Spontanhypoglykämie angesehen werden müßten, wobei sie diese unterteilten in reaktive Hypoglykämie, Postgastrektomie-Hypoglykämie und nervöse Hypoglykämie. Der Autor gab eine Fallbeschreibung einer reaktiven Spontanhypoglykämie nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten: ein 33jähriger Mann kam

kam wegen eines Schwächeanfalls mit Zittern, Schwitzen und einer Art Schwebezustand während eines Spaziergangs zur Untersuchung, nach Zuckergabe fühlte er sich wieder wohl. In den vergangenen 6 Monaten waren fünf ähnliche Attacken aufgetreten, jeweils etwa 2 Stunden postprandial. Ein einziges Mal hatte er dabei für einige Minuten das Bewußtsein verloren, als der Anfall während körperlicher Arbeit aufgetreten war. Die körperliche Untersuchung war ohne Befund, es ergaben sich auch keine psychischen Abnormitäten. Ein Glukosetoleranztest zeigte einen Blutzuckerabfall auf 66 mg%, Symptome jedoch traten nicht auf. Durch Kohlenhydrateinschränkung und fett-, proteinreiche Ernährung sowie durch Anhalten zur Einnahme eines Zuckerstückes beim Gefühl der nahenden Attacke war der Patient für 18 Monate beschwerdefrei.

BAHNER,SCHWARZ 1959 (11) meinten, daß zwar weniger bekannt, aber vielleicht am häufigsten, postabsorptive Spontanhypoglykämien bei kohlenhydratreicher Kost seien; hierbei kämen vorzugsweise Symptome des Schweregrades I vor, wie Zittern, Schwitzen, Tachykardie, Akroparästhesien, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, motorische Unruhe, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche und Versagen bei körperlichen Anstrengungen. Diese vegetativen Störungen traten periodisch im Abstand von 2-4 Stunden nach der Mahlzeit auf, verstärkend wirkte körperliche Anstrengung. Zusammengestellt von 50 ambulant untersuchten und behandelten Patienten (11 Männern und 39 Frauen) waren als häufigste Symptome zu nennen: Müdigkeit und Gliederschmerzen 92%; Unruhe, Zittern und Herzklopfen 88%; Übelkeit, Brechreiz, Magendruck 76% und Schwitzen 82%. Insgesamt war für diese postabsorptiven Spontanhypoglykämien charakteristisch eine eigentümliche Befindlichkeit mit Unaufmerksamkeit, Zerstreutheit, Kontaktschwäche, eine Art Schwebezustand. Die Autoren betonten, daß während einer verantwortungsvollen Tätigkeit, etwa beim Autofahren, daraus Gefahren entstehen könnten. Ausführlich beschrieben sie den Fall einer 40jährigen Frau, die schon seit längerem immer am späten Vor- und Nachmittag unter Magenschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit, Kälte, Zittrigkeit, Verkrampfung der Hände und Füße und Sprachschwierigkeiten litt. Diese Zustände verschwanden wieder, nachdem die Frau etwas gegessen hatte. Der körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Die Befragung der Patientin ergab, daß ihre Ernährung zu 75% aus Kohlenhydraten bestand, sodaß angenommen wurde, daß hieraus die Störung entstand und die Beschwerden hypoglykämischer Natur waren. Bei einer Glukosebelastung waren die "Blutzuckerwerte in der 3. Stunde ausgesprochen niedrig" und die Patientin gab dabei wieder die genannten Beschwerden an.

1973 berichteten PERMUTT,KELLY,BERNSTEIN, et al. (154) von drei Patienten mit reaktiver Hypoglykämie nach oraler Glukoseaufnahme ohne vorhergegangene Magenoperation. Die drei Patienten - zwei Frauen und ein Mann, 19-48 Jahre, alle

normalgewichtig und mit unauffälligem körperlichem Untersuchungsbefund - hatten jeweils schon seit Jahren wiederholte Episoden von symptomatischer Spontanhypoglykämie 3-4 Stunden nach oraler Zuckeraufnahme. Die hypoglykämischen Symptome waren Somnolenz und Bewußtseinstrübung, Schwitzen, Angst und Palpitation. Orale Glukosetoleranztests zeigten eine normale initiale Insulinantwort mit subsequentem Hyperinsulinismus und Hypoglykämie, d.h. hypoglykämische Symptome und korrespondierende Plasmagukosewerte von 25, 23 und 28mg% jeweils 3 Stunden nach der Zuckerbelastung. Intravenöse Glukosetoleranz- und Tolbutamid- Tests ergaben normale Glukose- und Insulinantworten, sodaß eine normale ß-Zellfunktion angenommen wurde. Auch die Magenentleerungsrate war vergleichbar mit der von Kontrollpersonen, sodaß eine rasche Magenentleerung nicht die Ursache der reaktiven Hypoglykämie sein konnte. Die Autoren diskutierten, daß ein vermehrtes Vorhandensein von Enteroglukagon beim Zustandekommen der postprandialen Hypoglykämie mitbeteiligt sein könnte, wie dies von REHFELD,HEDING,HOLST 1973 (158) beschrieben worden war. Alle drei von PERMUTT, et al. untersuchten Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus die Autoren schlossen jedoch aufgrund der normalen initialen Insulinsekretion beim oralen Glukosetoleranztest und der normalen intravenösen Glukosetoleranz- und Tolbutamidtests die Möglichkeit einer Hypoglykämie bei frühem Diabetes aus. Bei ihren Patienten besserte sich die postprandiale Hypoglykämie auf Gabe von Phenformin (blockiert die Glukoseaufnahme im Magen); keine Besserung war eingetreten durch eine kohlenhydratarme und fettreiche Diät, wie dies von anderen Autoren (11, 38, 88, 205) als nutzvoll beschrieben wurde.

MALHERBE, et al. 1969 (120) untersuchten das Insulin- und Blutzuckerverhalten unter "normalen", kohlenhydratreichen Essensbedingungen. Sieben gesunde, normalgewichtige junge Männer (Durchschnittsalter 29,3±2,5 Jahre) erhielten drei standardisierte Mahlzeiten, die in etwa der gewohnten Ernährung entsprachen und fettarm (75g Fett/Tag) sowie kohlenhydratreich (300g KH/Tag) waren. Nach der Morgenmahlzeit war die Insulinfreisetzung und auch der Blutzuckerabfall stärker als mittags und abends. Bei zwei der sieben Probanden fiel der Blutzucker eineinhalb Stunden nach dem Frühstück unter 50 mg% (43 bzw. 45 mg%) - über ein Auftreten von hypoglykämischen Symptomen wurde nicht berichtet!

Eine ähnliche Studie veröffentlichten AHMED,GANNON,NUTTALL 1976 (1). 12 gesunde normalgewichtige junge Probanden (7 Männer im Alter von 19-26 Jahren, 5 Frauen zwischen 19 und 32 Jahren) erhielten eine standardisierte Diät, entsprechend dem typischen fett- und kohlenhydratreichen amerikanischen Essen (Männer: 160g Fett und 320g KH/Tag, Frauen: 113g Fett und 210g KH/Tag). Dabei war eine signifikante Geschlechtsdifferenz der Glukose- und Insulinantworten auffallend: bei den Frauen waren sowohl die Nüchtern- als auch die post-

prandialen Gukosewerte immer niederiger als bei den Männern. Bei 4 der 5 Frauen war der niedrigste mittlere Plasmaglukosewert nach dem Frühstück 63 mg%, dieser Blutzuckerabfall war jedoch nicht mit irgendwelchen Symptomen der Hypoglykämie assoziiert.

Die Einnahme bestimmter Kohlenhydrate wie Guar (Bestandteil von Bohnenarten) und Pektin senken die postprandialen Blutzuckerspiegel von Diabetikern sowie Gesunden über eine verzögerte Magenentleerung, jedoch treten hierbei keine hypoglykämischen Symptome auf (HOLT, et al. 1979 (99)).

5) Kritische Betrachtung der physiologischen Spontanhypoglykämien

Bei der Betrachtung der im Rahmen der sogenannten physiologischen Spontanhypoglykämien aufgeführten Arbeiten fällt auf, daß die gewählten diagnostischen Kriterien sehr uneinheitlich, unterschiedlich und teilweise wohl ungenügend sind. Gerade in den frühen Fallbeschreibungen gründet sich die Diagnose rein oder vorwiegend auf die - vermutlich hypoglykämische - Symptomatik der Patienten (11, 88, 127, 163, 165). Dies ist jedoch wohl unzureichend, da, wie zu Beginn der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, die Symptome der Hypoglykämie absolut unspezifisch sind und zugleich dermaßen vielgestaltig, daß eine Vielzahl anderer Erkrankungen differentialdiagnostisch in Frage kämen. Auch die Besserung der Symptome durch Glukosezufuhr stellt keineswegs einen Beweis für deren hypoglykämische Ursache dar, sondern kann bestenfalls dahingehende Vermutungen rechtfertigen, da ein direkter Zusammenhang zwischen Glukosezufuhr und Symptomenbesserung nicht nachgewiesen werden konnte. Einige der Autoren (11, 88, 127) unterstützten ihre Diagnose durch niedrige Blutzuckerwerte mit oder ohne Symptome in nachträglich durchgeführten oralen Glukosetoleranztests. Dieser Test ist jedoch nach heutiger Auffassung wegen zahlreicher Einflußfaktoren, fehlenden Alters- und Geschlechtsbezügen, mangelnder Anwendbarkeit für Schwangere und schlechter Reproduzierbarkeit kein zuverlässiges Verfahren (HEISIG 1981 (90)). Andere Autoren früher Fallbeschreibungen (136, 205) korrelierten zwar Symptome mit als hypoglykämisch bezeichneten Blutzuckerwerten - 51 bis 60 mg/100 ml bzw. 70 bis 80 mg/100 ml - , nach überwiegender Meinung jedoch wird ein Blutzuckerabfall unter 50 mg/100 ml gefordert. Ebenso wie die Diagnose nicht alleine aufgrund der Symptomatik gestellt werden kann, rechtfertigt auch ein alleiniger Blutzuckerabfall unter 50 mg/100 ml ohne klinische Symptome nicht die Diagnose. Nach HOFELDT,ADLER,HERMAN (96) kann letzteres nur als transitorische Blutzuckererniedrigung ohne klinische Signifikanz bezeichnet werden!
Mit der Ablösung der Fallbeschreibungen durch experimentelle Arbeiten in neuerer Zeit finden sich zahlreiche Beispiele solcher rein biochemischer "Spontanhypoglykämien" beim Sport (60), in der Schwangerschaft (85, 21, 141, 200, 116, 66, 112, 186, 55, 140, 203, 61), durch Fasten von einigen Tagen (31, 70, 139, 129, 130) und infolge kohlenhydratreicher Ernährung (120, 1, 99) - wobei bei einem Teil dieser Arbeiten der Blutzucker nicht einmal unter 50 mg/100 ml sinkt. Einige Arbeiten zeigen, daß selbst durch das Zusammenwirken zweier Faktoren, wie Fasten und Schwangerschaft (61) oder Fasten und körperliche Arbeit (31, 20) nur eine biochemische Hypoglykämie verursacht wird.

Will man die Spontanhypoglykämie als pathophysiologischen Vorgang ansehen, so sollte zumindest das Zusammentreffen beider Komponenten, also eines hypoglykämischen Blutzucker-

wertes unter 50 mg/100 ml assoziiert mit hypoglykämischen Symptomen, gefordert werden.
Unter Anlegung solch strenger diagnostischer Kriterien muß das Vorkommen klinisch signifikanter sog. physiologischer Spontanhypoglykämien bei Sport und Kohlenhydratüberernährung als zumindest äußerst seltenes Ereignis angesehen werden. Spontanhypoglykämien infolge Schwangerschaft/Laktation und Nahrungsentzug über mehrere Tage muß gänzlich bezweifelt werden. Dafür mag auch sprechen, daß HINCKERS's umfassendes Lehrbuch (94) eine Spontanhypoglykämie bei Schwangerschaft nicht erwähnt und von einigen Autoren (18, 225, 49) ausdrücklich betont wird, daß es in Europa und anderen Industrieländern zu Friedenszeiten eine Spontanhypoglykämie durch Hungern ohne andersweitige Erkrankungen nicht gibt.

II. Funktionelle Spontanhypoglykämien

Wie bereits oben in der Abgrenzung des Themas erläutert, sollen hier unter "funktionell" diejenigen Spontanhypoglykämien ohne erkennbare organische Ursache verstanden werden.

1) Darstellung der Fälle

SCHRÖDER beschrieb 1928 (175) den Fall einer 23jährigen gesunden Studentin, die nach 3tägiger Fett-Gemüse-Diät schwerste Spontanhypoglykämien bekam. Während der Versuchstage ging die Studentin ihrer gewohnten Arbeit nach, jede körperliche Anstrengung verursachte Herzklopfen und Schweißausbrüche. Am meisten litt sie unter Müdigkeit, Händezittern, Frieren und "saugendem Gefühl in der Magengrube", hinzu kamen Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Am 4.Tag konnte sich die Studentin kaum noch auf den Beinen halten und wurde zunehmend somnolent; die Blutzuckeruntersuchung ergab "niedrige Werte", auf Gabe von gesüßtem Tee besserten sich die Symptome. Der Autor bezeichnete diesen Fall zwar als alimentäre Hypoglykämie, vermutete jedoch als Ursache eine konstitutionell bedingte Labilität des Kohlenhydratstoffwechsels.

Bei zwei vegetativ labilen Assistenten an seiner Klinik beobachtete ROSENBERG 1932 (163) idiopathische Spontanhypoglykämien. Der 27jährige Dr. G. hatte seit dem 18. Lebensjahr in unregelmäßigen Abständen Hunger, Gliederzittern, Schwäche und Schweißausbrüche, meist einige Zeit nach kohlenhydratreicher Mahlzeit und anschließender körperlicher Arbeit. Einmal wurde während eines solchen Zustandes der Blutzucker untersucht und auf 70 mg/100 ml erniedrigt gefunden. Willkürlich ließen sich diese Erscheinungen von Hyperinsulinismus durch sportliche Anstrengung nicht hervorrufen, sodaß die körperliche Aktivität nicht als Ursache bezeichnet werden konnte. Der ebenfalls vegetativ labile, psychisch und vasomotorisch leicht erregbare Kollege Dr. T., 31 Jahre und organisch gesund, bekam dreieinhalb Stunden nach dem Frühstück ein flaues Gefühl, Zittern und Schweißausbruch, der Blutzucker betrug 68 mg/100 ml. Einige Monate später sank der Blutzucker bei einem oralen Glukosetoleranztest nach 150 Minuten auf 65 mg/100 ml und es bestand für wenige Minuten der gleiche Beschwerdekomplex wie bei der ersten Spontanhypoglykämie. ROSENBERG folgerte, daß in den meisten Fällen von idiopathischer Spontanhypoglykämie Hunger oder längere Nahrungskarenz eine auslösende Rolle spiele. Er betonte, daß er jedoch "trotz gespanntester Aufmerksamkeit" über Jahre außer den beschriebenen idiopathischen Spontanhypoglykämien bei vegetativ labilen Arztkollegen keinen einzigen Fall von Spontanhyperinsulinismus mehr gesehen hatte.

MARX (126) teilte 1933 den Fall einer Spontanhypoglykämie bei dem 31jährigen normalgewichtigen und stoffwechselgesunden Kollegen Dr. N. mit. Dieser hatte an einem arbeitsreichen und streßbeladenen Tag ca. 3 Stunden nach einer kohlen-

hydratreichen Mahlzeit, der 18stündiges Fasten vorausgegangen war, ein "flaues Gefühl". Er fuhr dennoch mit dem Auto los, nach 5 Minuten war er nicht mehr bewußtseinsklar und fuhr bei dichtem Straßenverkehr einige Minuten planlos durch die Stadt. Dem Beifahrer fiel nur auf, daß Dr. N. mit stierem Blick in falscher Richtung gefahren war. Als Dr. N. aus diesem kurzdauernden Dämmerzustand aufschreckte, verspürte er Heißhunger, Zittrigkeit, Schweißausbrüche und Muskelschwäche. Diese Symptome verschwanden nach Trinken von gesüßtem Tee, es bestand jedoch eine retrograde Amnesie für den Dämmerzustand. Bei wiederholten oralen Glukosebelastungen ergab sich jeweils ca. zwei- bis dreieinhalb Stunden nach der Kohlenhydratzufuhr eine "hypoglykämische Nachschwankung", es wurden hierbei keine verstärkten hypoglykämischen Symptome beobachtet. Dennoch nahm MARX "mit Sicherheit" an, daß es sich um eine Spontanhypoglykämie bei einem Gesunden gehandelt hatte. Er räumte jedoch ein, daß auch eine vor 4 Jahren durchgemachte Hepatitis oder eine leichte diabetische Stoffwechsellage für das Zustandekommen der hypoglykämischen Störungen mitverantwortlich sein könnten.

Über den Fall einer konstitutionellen Spontanhypoglykämie berichtete ERCKELENTZ 1934 (100). Der ansonsten gesunde 34j. Pflegeschüler litt seit 12 Jahren an anfallsweise auftretenden Störungen: nahezu täglich, gelegentlich sogar mehrmals täglich, wurde ihm essensunabhängig plötzlich flau und schwach, er zitterte und schwitzte, hatte Herzklopfen, starke Müdigkeit sowie Heißhunger. Auf meist kohlenhydratreiche Nahrungszufuhr besserten sich diese Symptome innerhalb einiger Minuten. Diesen Anfällen ging gelegentlich körperliche Anstrengung voraus, jedoch nicht regelhaft. Der während einer solchen Attacke bestimmte Blutzuckerwert war sehr niedrig und die Diagnose Spontanhypoglykämie wurde gestellt. Eine Abhängigkeit von Arbeit und Kohlenhydratkarenz wurde durch entsprechende Versuche ausgeschlossen; eine starke Steigerung der Kohlenhydratzufuhr hatte einen Anfall zur Folge, der nach 10 Minuten von selbst vorüberging und wesentlich leichter war als die spontan aufgetretenen. ERCKELENTZ stellte fest, daß Anfälle von Spontanhypoglykämie bei sonst völlig gesunden Personen als konstitutionell aufgefaßt werden müßten und daß kohlenhydratreiche Ernährung das Auftreten eines Anfalls begünstigen könne.

UMBER 1939 (201) beobachtete wiederholt bei stoffwechselgesunden, aber vegetativ labilen jungen Mitarbeitern seiner Klinik Spontanhypoglykämien. Die Betroffenen zeigten in den späten Vormittagsstunden ein erschöpftes Aussehen, waren schlapp und arbeitsunlustig. Bei der Blutzuckerbestimmung zeigten sich erstaunlich niedrige Werte bis auf 30 mg/100 ml bei mangelnder Nahrungsaufnahme am Vormittag. UMBER betonte zwar auch den Nahrungseinfluß, machte jedoch deutlich, daß Schwankungen des Blutzuckerspiegels vor allem bei vegetativ labilen Gesunden ohne krankhafte Organbefunde auftreten.

Mit dem Einfluß emotionaler Faktoren auf die Entwicklung einer Hypoglykämie beschäftigten sich RENNIE und HOWARD 1942 (159). Sie beschrieben 6 Patienten - 5 Frauen und 1 Mann, 28-60 Jahre, mit Ausnahme einer adipösen Frau normalgewichtig, alle organisch gesund - mit dem klinischen Syndrom eines psychiatrischen Zustandes, genannt "tension-depression" verbunden mit Hypoglykämieattacken. Bei diesen 6 Patienten bestanden also durch motorische Anspannung charakterisierte, auch mit Depression verbundene psychiatrische Störungen, und alle 6 Patienten zeigten währen dieser Perioden mit psychiatrischen Störungen eine flache Glukosetoleranzkurve. 3 der Patienten wurden nach Beseitigung der emotionalen Schwierigkeiten erneut untersucht und hatten dann normale Glukosetoleranzkurven. Alle 6 Patienten klagten über rezidivierende Attacken mit jeweils ähnlichem Beschwerdekomplex bestehend aus Müdigkeit, Schwäche, Hunger, Nervosität, Schwitzen und Zittern. Diese Symptome traten meist postprandial auf und besserten sich jeweils auf Kohlenhydratzufuhr. Bei dem einzigen männlichen Patienten wurden die Hypoglykämiesymptome durch körperliche Arbeit verstärkt, und dieser 35jährige Mann hatte die Attacken auch des öfteren während des Autofahrens, was ihn gelegentlich dazu zwang, schnell auf der Straßenseite anzuhalten, um einen Unfall zu vermeiden. Von den beschriebenen 6 Fällen zeigten jedoch nur 3 erniedrigte Blutzuckerwerte unter 50 mg/100 ml während des Anfalls. Andererseits trat bei einem Fall der hypoglykämische Symptomenkomplex während des Glukosetoleranztests auf, ohne daß hypoglykämische Blutzuckerwerte nachweisbar waren. RENNIE und HOWARD folgerten, daß der Glukosetoleranztest immer individuell bewertet werden muß, daß ein symptomenproduzierender Blutzuckerwert bei einem anderen Patienten normal sein kann, und daß der relative Blutzuckerabfall während des Tests oft wichtiger ist für das Vorkommen von Symptomen. Weil die Hypoglykämiesymptome sowie die hypoglykämischen Blutzuckerwerte mit der Behandlung der psychiatrischen Störungen verschwanden, kamen die Autoren zu dem Schluß, daß es sich bei allen 6 Patienten um Spontanhypoglykämien infolge der zugrundeliegenden psychiatrischen bzw. Persönlichkeitsstörungen handelte. Bei einer der 6 Patienten war früher schon ein latenter Diabetes mellitus vermutet worden, leider konnte diese Patientin nicht nachuntersucht werden. Abgesehen von den beschriebenen 6 Fällen von Spontanhypoglykämie infolge "tension-depression" hatten die Autoren auch den Eindruck, daß hypoglykämische Blutzuckerwerte während Glukosetoleranztests bei organisch Gesunden häufiger bei Personen mit asthenischem Habitus und gespannter Pesönlichkeitsstruktur vorkommen.

Zwei Jahre später veröffentlichten die Psychiater ALEXANDER und PORTIS (2) ihre psychosomatische Studie an einer Gruppe psychoneurotischer Patienten, deren psychische Verfassung in Verbindung zu stehen schien mit einer flachen Glukosetoleranzkurve beim i.v. Glukosetoleranztest. Der Zweck dieser Studie bestand nun vorwiegend darin, herauszufinden, ob

das psychologische Syndrom eine Folge der Veränderungen im Kohlenhydratmetabolismus ist oder die metabolischen Veränderungen eine Folge emotionaler Störungen. Sie beschrieben 6 männliche und 3 weibliche Patienten im Alter von 20-58 Jahren, die alle unter Apathie, Interesse- und Antriebslosigkeit und vor allem unter Müdigkeit litten. Gelegentlich traten diese Symptome auch als akute Attacken mit Schwäche, Zittern und Schwitzen auf. Die als neurasthenisch bezeichnete Symptomatik besserte sich jeweils komplett nach einem größeren Abendessen. Somatisch ergab sich einzig eine flache Glukosetoleranzkurve und auf dieser Basis wurde eine sog. relative Hypoglykämie als Ursache vermutet - relativ, weil der Blutzuckerspiegel nicht absolut niedrig sein muß. Bei allen neun Fällen besserten sich oder verschwanden die neurasthenischen Symptome unter kombinierter diätetischer und Psychotherapie, und in beinahe allen Fällen brachte das Verschwinden des "Müdigkeit-Syndroms" die zugrunde liegende emotionale Situation (unbefriedigender Arbeitsplatz etc.) stärker ins Bewußtsein und erleichterte das psychotherapeutische Angehen des Basis-Persönlichkeitsproblems. ALEXANDER und PORTIS kamen zu dem Schluß, daß höchstwahrscheinlich eine reziproke Wechselbeziehung zwischen metabolischen Veränderungen (relativer Hypoglykämie) und emotionalen Faktoren bestehe im Sinne eines circulus vitiosus, wobei sie jedoch bei der Beschreibung dieses Kreises mit den emotionalen Störungen begannen.

Über eine enge Verbindung zwischen einer flachen Glukosetoleranzkurve und dem asthenischen Syndrom Müdigkeit-Apathie -Hypotonie hatten schon SZONDI und LAX 1929 (195) anhand von Untersuchungen an 31 Neurasthenikern und 26 Normalen berichtet. Sie fanden heraus, daß die flache Glukosetoleranzkurve pathognomisch für das neurasthenische Syndrom ist, meinten jedoch, daß diese neurasthenischen Symptome in keiner ursächlichen Beziehung zur relativen Hypoglykämie stehen.

PORTIS (155) befaßte sich 1950 erneut mit der sog. relativen Hypoglykämie infolge emotionaler Störungen, die charakterisiert waren durch Spontanitätsverlust und Abneigung gegen Routine. Es studierte eine große Gruppe von 157 Patienten, deren hervorstechendes Symptom Müdigkeit war, welche nicht durch körperliche oder Laborbefunde erklärt werden konnte. Wegen der vermuteten Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel wurde bei diesen 157 Patienten mit Müdigkeit sowie bei einer Kontrollgruppe von 772 Patienten ohne Müdigkeit, die ebenfalls psychosomatische Probleme hatten, ein i.v. Glukosetoleranztest untersucht. Während die Nüchternblutzuckerwerte der beiden Gruppen kaum variierten, ergab sich bei der "Müdigkeit-Gruppe" eine flache Glukosetoleranzkurve. Unter der Arbeitshypothese, daß diese flachen Kurven ein Ergebnis gesteigerter Vagus-Stimulation seien, wurden einige Patienten dieser Gruppe mit Atropin behandelt, was eine Normalisierung der Blutzuckerkurve und eine Besserung der Symptomatik zu Folge hatte. Patienten, die medikamentös und

psychotherapeutisch behandelt wurden konnten nahezu beschwerdefrei gehalten werden. Aufgrund dieser Studien meinte PORTIS, die Müdigkeit der Patienten auf eine relative Hypoglykämie zurückführen zu können. Diese wiederum käme höchstwahrscheilich durch funktionellen Hyperinsulinismus aufgrund emotionaler Störungen und unbefriedigender Lebenssituationen zustande ("emotional disturbance → hypothalamus → autonomic nervous system → hyperinsulinism and relative hypoglycemia with symptoms as fatigue").

SCHNEIDER und ANCONA 1945 (172) schilderten vier ungewöhnliche Fälle von funktioneller Hypoglykämie, d.h. ohne klinischen Beweis für das Vorhandensein organischer Störungen; Nebennieren-, Hypophysen- und Lebererkrankungen wurden ausgeschlossen. Eine 32jährige Frau klagte über seit 5 Jahren bestehende Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen wie Überblähung und Aufstoßen. Im oralen Glukosetoleranztest zeigte sich nach 2 Stunden ein Blutzucker von 45 mg/100 ml verbunen mit den typischen Kopfschmerzen. Unter kohlenhydratarmer, fett- und eiweißreicher Diät verschwanden alle Beschwerden. Die Autoren bezeichneten diesen Fall zwar als "functional hypoglycemia associated with sterility", weil die seit der gleichen Zeit wie die vermutlich hypoglykämischen Symptome bestehende Kinderlosigkeit sich mit der Einhaltung der Diät ebenfalls "behob", betrachteten diesen Zusammenhang jedoch selbst als spekulativ. Die zweite, 29jährige Patientin klagte über Nervosität und Menstruationsbeschwerden sowie über Kopfschmerzen, Schwäche, Zittern, Hunger und Verwirrung, welche sich oft durch Essen besserten. Weil diese Symptome eine Hypoglykämie vermuten ließen, wurde auch hier ein oraler Glukosetoleranztest angeordnet und wieder zeigten sich die typischen Symptome in der 2. bis 4. Stunde des Tests bei Blutzuckerwerten von 35 und 37 mg/100 ml. Auch in diesem Fall verschwanden sowohl die hypoglykämischen Symptome wie die Menstruationsstörungen durch kohlenhydratarme, fett- und eiweißreiche Diät ("functional hypoglycemia associated with menstrual disorder"). Weitere 2 Fälle von "functional hypoglycemia associated with unusual nail changes" wurden dargestellt. Eine 29- und eine 30jährige Hausfrau klagten über Nagelveränderungen, welche nicht organischen Grunderkrankungen zugeordnet werden konnten sowie über Nervosität, Schwäche, Haarausfall, Übelkeit und Brechreiz bzw. Nervosität, Palpitation und Muskelverspannungen. Bei der ersten Patientin ergab sich im oralen Glukosetoleranztest in der zweiten Stunde ein Blutzuckerwert von 53 mg/100 ml ohne Auftreten von Symptomen, bei der zweiten in der 4. Stunde ein Wert von 34 mg/100 ml mit den geklagten Symptomen. Bei beiden Frauen verschwanden unter kohlenhydratarmer Diät sowohl die hypoglykämischen Symptome als auch die Nagelveränderungen innerhalb weniger Monate. Die Autoren meinten, durch Fasten und Arbeit könnten sich die Symptome der funktionellen Hypoglykämie verstärken.

Zentrale Arbeiten über funktionelle Spontanhypoglykämien, auf die bis heute immer wieder verwiesen wird, sind jene von

CONN 1947 (40) und CONN,SELTZER 1955 (41). Sie behaupteten, daß der funktionelle Hyperinsulinismus bei weitem am häufigsten vorkommt und daß mindestens 70% aller Spontanhypoglykämiefälle unter diesen Begriff fallen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei CONN,SELTZER zu den funktionellen Hypoglykämien außer dem "functional hyperinsulinism - imbalance of the autonomic nervous system", also der funktionellen Hypoglykämie im engeren Sinne, auch noch die alimentäre Hypoglykämie nach Magenoperationen, die idiopathische Hypoglykämie der Kinder, die Hypoglykämie bei renaler Glukosurie sowie die Hypoglykämie bei Laktation und schwerer Muskelarbeit gezählt wurden! CONN (40) zog den Begriff "functional hyperinsulinism" den Synonyma anderer Autoren (195, 155, 172, 2) - "hypoglycemic fatigue", "nervous hypoglycemia", "functional hypoglycemia" und "relative hypoglycemia" - vor, weil er den wahrscheinlichen Entstehungsmechanismus der Hypoglykämie ausdrückt, nämlich eine übersteigerte und ausgeprägte Antwort histologisch normaler Inselzellen auf den normalen Stimulus für die Insulinsekretion. CONN berichtete 1947 von dem Fall des 34jährigen gesunden Dr. J.C., der seit Jahren an rezidivierenden Attacken von Müdigkeit, verbunden mit Schwäche, Zittern und Konzentrationsmangel litt, meist etwa um 11.30 Uhr oder 16.30 Uhr. Auf Essen von Süßigkeiten besserten sich die Symptome jeweils schnell, dagegen wurden sie durch anstrengende Arbeit im Operationssaal verstärkt. Im oralen Glukosetoleranztest ergaben sich hypoglykämische Blutzuckerwerte (bei dreieinhalb Stunden 30 mg%, bei vier Stunden 48 mg%) und gleichzeitig traten ähnliche Symptome wie bei den spontanen Attakken auf. Nach Umstellung auf kohlenhydratarme und proteinreiche Diät verschwanden die Hypoglykämieattacken. Eine weitere Fallbeschreibung einer funktionellen Spontanhypoglykämie gaben CONN,SELTZER 1955. Die gesunde 28jährige Lehrerin N.P. klagte über seit 3 Jahren immer wieder auftretende Anfälle von Müdigkeit und Oberbauchbeschwerden, verbunden mit Schwitzen, Schwäche, "innerem Zittern und Kontaktverlust mit der Umgebung". Diese Episoden traten gewöhnlich morgens oder nachmittags auf, meist jedoch um 9.00 Uhr und dauerten ca. 15-20 Minuten. Die Patientin bemerkte eine Korrelation zwischen der Häufigkeit der Attacken und physischer sowie emotionaler Erschöpfung bei anstrengender beruflicher Arbeit. Die ärztliche Untersuchung ergab einen exzellenten Gesundheitszustand der Patientin, ihr Persönlichkeitsmuster war eine Mischung von "intense, driving energy and effensive pleasant and outwardly calm demeanor". Im oralen Glukosetoleranztest waren die Symptome Schwäche und Zittrigkeit mit Werten von 22 mg% bei drei Stunden, 46 mg% bei dreieinhalb Stunden reproduzierbar. Unter kohlenhydratarmer und proteinreicher Diät verschwanden die Attacken. CONN,SELTZER betonen, daß bei allen Patienten mit unzweideutiger Spontanhypoglykämie niedrige Blutglukosewerte unter 40 bis 55 mg% je nach Blutzuckerbestimmungsmethode wiederholt demonstriert werden können, sie kritisierten in diesem Zusammenhang die Arbeiten von PORTIS (155) und ALEXANDER,PORTIS (2) über sog.

relative Hypoglykämie. Nach CONN,SELTZER kommen bei dem funktionellen Hyperinsulinismus typischerweise vorwiegend Symptome des Hyperadrenalismus vor und nur leichte cerebrale Symptome; "black out spells" könnten gelegentlich vorkommen, nie jedoch aktueller Bewußtseinsverlust. Die Hypoglykämieattacken traten meist 2 bis 4 Stunden nach Mahlzeiten auf und wurden im Gegensatz zur organischen Hypoglykämie mit der Zeit nicht stärker in ihrer Intensität. Die orale Glukosetoleranzkurve sei pathognomisch mit einem raschen Abfall zu hypoglykämischen Werten zwischen der 2. und 4. Stunde, vorausgesetzt, daß eine standardisierte diätetische Vorbereitung getroffen wurde (CONN 1940 (39)).

Auch auf die frühen Arbeiten MEYTHALER's (131, 137) wird vor allem unter der Überschrift "funktionelle Hypoglykämie" in neueren Aufsätzen immer wieder Bezug genommen. MEYTHALER prägte 1938 (137) den Begriff der "konstitutionellen Hypoglykämie" für Fälle, bei denen die ungeklärte Ätiologie der Hypoglykämie in der Konstitution des Patienten gesucht wurde. Schon in dieser frühen Arbeit erkannte er, daß in einem Teil dieser Fälle "oft eine schwer faßbare Kausa unentdeckt geblieben sein mag"; räumte aber ein, daß eine bestimmte Konstitution, vor allem die asthenische und leptosome, wenigstens die Rolle eines prädisponierenden Faktors haben könne - hierbei verwies MEYTHALER auf die Fallbeschreibungen von SCHRÖDER (175) und ERCKELENTZ (50). MEYTHALER sah auch Zusammenhänge zwischen Blutzucker und Blutdruck; seiner Meinung nach geht in vielen Fällen die konstitutionell bedingte Neigung zu Hypotonie mit einer Hypoglykämie einher, wobei es sich meist um junge Astheniker handele - belegt wurden diese Aussagen nicht!

Der Engländer HASTING-JAMES 1949 (88) verwies unter der Überschrift "nervous hypoglycemia" auf die Arbeiten der amerikanischen Autoren ALEXANDER,PROTIS (2) sowie RENNIE, HOWARD (159); meinte aber, daß die nervöse Spontanhypoglykämie zumindest in England eine Rarität sei.

GREIF,MORO 1951 (80) behaupteten, daß ihre eigenen Beobachtungen das häufige Vorkommen funktionell-reaktiver Hypoglykämien und deren gutes therapeutisches Ansprechen auf kohlenhydratarme und eiweißreiche Diät bestätigten; auf diese Beobachtungen jedoch konnten sie "aus Platzmangel nicht im Detail eingehen".

STUTTE 1952 (191) meinte, daß es sich bei den Spontanhypoglykämien nicht selten um eine letztlich konstitutionell bedingte Stoffwechsellabilität ohne erheblichen Krankheitswert handle, und daß die Sucht nach Süßigkeiten wohl häufiger als allgemein vermutet ein Symptom einer solchen konstitutionellen Hypoglykämie sein könne. Er beobachtete den Fall eines 16jährigen Bäckerlehrlings, der wegen dauernden Stehlens von Süßigkeiten mehrfach vor dem Jugendgericht gestanden hatte, bis schließlich eine konstitutionelle Spontanhypoglykämie

als Ursache seiner "Genußsucht" aufgedeckt wurde. Leider schilderte STUTTE weder die klinische Symptomatik dieses Falles noch den Weg zu der Diagnose "konstitutionelle Spontanhypoglykämie".

SKILLERN,RYNEARSON 1953 (184) überprüften die Aufzeichnungen von 77 Patienten, die mit der Diagnose "funktionelle Hypoglykämie" überwiesen worden waren. 44 Fälle schieden sofort aus, da die Patienten unter einem charakteristischen Hyperventilationssyndrom oder nur an nervöser Erschöpfung litten. 17 der verbliebenen 33 Patienten hatten viele funktionelle oder psychosomatische Beschwerden plus Hypoglykämie. Die Autoren jedoch glaubten nicht, daß die Hypoglykämie ursächlich war, sondern meinten, daß sie einfach einen Teilfaktor darstellte. Die übrigen 16 Patienten hatten viele Beschwerden, welche sich anhörten, als könnten sie der Hypoglykämie per se zugeschrieben werden, die meisten dieser Patienten erfüllten CONN's Kriterien (40). SKILLERN und RYNEARSON jedoch blieben weiterhin vorsichtig mit der Diagnosestellung funktionelle Hypoglykämie. Diese Skepsis belegten sie mit dem Fall eines Patienten, bei dem sich später ein Phäochromocytom als Ursache herausstellte und mit 2 Patienten, die wohl eher eine Spontanhypoglykämie infolge eines latenten Diabetes mellitus denn eine funktionelle Hypoglykämie hatten.

BLEULER 1954 (22) stellte sich die Frage nach der Bedeutung von Emotionalität und Persönlichkeitsstruktur für die Genese der funktionellen Hypoglykämie. Unter Verweis auf die obigen Arbeiten (159, 2, 195, 155) meinte er, daß es unter den sog. Neurasthenikern, unter psychisch Kranken mit reizbarer Schwäche, welche über rezidivierende Müdigkeit, Erschöpfung und allgemeine Schwäche klagen, wohl unbestritten eine Gruppe gäbe,deren Störungen mit einer funktionellen Hypoglykämie aufs Engste zusammenhingen. Auf dem Papier sähe die Abgrenzung der funktionellen Hypoglykämien gemäß ihrer Definition einfach aus - sie wäre gekennzeichnet durch die einfach zu messende niedrige Blutzuckerkonzentration bei Fehlen eines körperlichen Krankheitsprozesses als Ursache. Angesichts der Problematik der Diagnosestellung in der Praxis und in Übereinstimmung mit den Erfahrungen der meisten Psychiater, vertrat BLEULER aber die Ansicht, daß sich unter den Neurasthenikern viel weniger finden, bei denen die Hypoglykämie in der Pathogenese entscheidend ist, als dies nach den meisten Veröffentlichungen zum Thema vermutet werden könnte.

Auch GAUTIER-SMITH 1959 (75) war der Meinung, daß trotz der Häufigkeit der "nervous hypoglycemia", d.h. des hypoglykämischen Symptomenkomplexes bei psychiatrisch-neurologischen Patienten, der Beweis der Hypoglykämie als definitive Ursache dieser Symptome eher eine Seltenheit ist.

Eingehend befaßte sich FABRYKANT 1955 (53) mit dem Problem der funktionellen Hypoglykämie nervöser Ursache. Im ersten Teil seiner Arbeit untersuchte er bei einer Gruppe von 50

Patienten die laborchemischen und klinischen Korrelationen. Bei 31 der 50 Patienten mit dem klinischen Bild der funktionellen Hypoglykämie ergaben sich andere Befunde, die für die spontanen Beschwerden dieser Patienten verantwortlich sein könnten: 19 hatten verschiedene Krankheitsbilder, welche oft von Spontanhypoglykämie begleitet sind - Hypothyreose (9), Hyperthyreose (1), Nebenniereninsuffizienz (1), Leererkrankungen (2), Ulcus duodeni (3), Helminthiasis (3) - und 12 hatten Erkrankungen, welche pseudohypoglykämische Manifestationen produzieren können - Epilepsie (1), neuropsychiatrische Erkrankungen (9), Hyperventilationssyndrom (1), ausgeprägtes Vitamindefizit (1) - . Alle 50 Patienten erhielten nach 3tägiger Vorbereitung mit kohlenhydratreicher Diät einen 5 bis 6 Stunden-OGTT. Dabei ergab sich keine einheitliche Glukosetoleranzkurve: die Hälfte hatte eine flache Kurve mit normalem initialen Blutzuckeranstieg, normalem Gipfel und Tiefpunkt unter 60 mg/100 ml; etwa 40% hatten Kurven mit überschießendem initialen Blutzuckeranstieg und die restlichen 10% hatten eine normale Blutzuckerkurve. Außerdem zeigte sich, daß die Glukosetoleranzkurve bei wiederholten Testes an ein-und demselben Patienten variieren kann, sodaß der Glukosetoleranztest nicht als zuverlässiges diagnostisches Kriterium für die funktionelle Hypoglykämie betrachtet werden kann. Die spontanen Beschwerden der Patienten waren im OGTT reproduzierbar bei über 70% der 31 Patienten mit verschiedenen klinischen Konditionen welche von Spontanhypoglykämie begleitet sein bzw. pseudohypoglykämische Symptome produzieren können und bei etwa 40% der restlichen Patienten mit dem klinischen Bild der nervösen Hypoglykämie ohne andere klinische Befunde. Wiederholte OGTT's bei ein-und demselben Patienten zeigten, daß sowohl die spontanen hypoglykämischen Symptome als auch unspezifische hypoglykämische Manifestationen oder überhaupt keine Symptome hervorgerufen werden können. Daraus folgerte FABRYKANT, daß die fehlende Reproduzierbarkeit der spontanen Beschwerden in einem einzigen OGTT zwar nicht die Existenz einer Hypoglykämie ausschließt, daß aber umgekehrt die Reproduzierbarkeit solcher Symptome die Diagnose der Spontanhypoglykämie als Ursache der spontanen Beschwerden favorisiert. Das Ausmaß des Blutzuckerabfalls im Verlauf des OGTT, reflektiert durch die Tiefstwerte, war praktisch bei allen 50 Patienten gleich - also Patienten mit und ohne assoziierte klinische Befunde - und differierte auch nicht von den in einer früheren Arbeit (54) festgestellten Tiefstwerten bei Personen ohne spontane hypoglykämische Manifestationen. Diese Ergebnisse widersprachen somit der Auffassung CONN's, daß bei der funktionellen Hypoglykämie nervöser Ursache der physiologische Essensstimulus einen excessiven Blutzuckerabfall und somit spontane Symptome produzieren würde. FABRYKANT's Ergebnisse verdeutlichten weiterhin, daß die bis dahin angenommenen laborchemischen Kriterien der nervösen Hypoglykämie nicht immer bei so diagnostizierten Patienten gefunden werden, und daß die gewöhnlich beschriebenen laborchemischen und klinischen Merkmale nicht nur auf dieses Krankheitsbild der nervösen Hypoglykämie begrenzt sind.

FABRYKANT schloß daraus, daß der funktionelle Hyperinsulinismus oder die funktionelle Hypoglykämie aufgrund nervöser Dysfunktion keine abgrenzbare Krankheit ist, sondern vielmehr ein Symptomenkomplex, der verschiedene Formen der Spontanhypoglykämie welche mit Persönlichkeitsstörungen assoziiert sind ebenso einschließt wie verschiedene andere Erkrankungen, bei denen die Hypoglykämie nur eine zufälligen Befund darstellt. Der zweite Teil seiner Arbeit beschäftigte sich mit den diatetischen und neurogenen Faktoren der funktionellen Hypoglykämie sowie mit diagnostischen und therapeutischen Vermutungen. Eine Studie von OGTT's nach vorbereitender kohlenhydratarmer Diät ergab erstens, daß solche Diäten einen Blutzuckerabfall zu subnormalen Werten im späteren Verlauf des Tests nicht verhindern, und zweitens, daß gelegentlich das Ausmaß des Blutzuckerabfalls nach Kohlenhydratrestriktion sogar jenes von Kontrollpersonen nach kohlenhydratreicher Standarddiät übertrifft. Diätetische Behandlung alleine sicherte nicht die vollkommene Besserung von Patienten, welche unter Spontanhypoglykämie in Verbindung mit Persönlichkeitsstörungen und Balancestörung des autonomen Nervensystems litten. Befriedigende Ergebnisse erzielte die diatetische Therapie in Verbindung mit Sedierung (um die emotionalen und vegetativen Störungen zu beeinflussen) und mit spezifischer Therapie (gezielt auf begleitende klinische Erkrankungen). Da Persönlichkeitsstörungen häufig bei verschiedenen hypoglykämischen Zustandsbildern mit eingeschlossen sind, könne aus ihrem Vorhandensein bei einer hypoglykämischen Person nicht die Diagnose funktionelle Hypoglykämie nervöser Ursache geschlossen werden! FABRYKANT vermutete, daß die Persönlichkeitsstörungen und die Störungen des vegetativen Nervensystems bei Patienten mit klinischer Manifestation der Hypoglykämie eine Rolle in der Erzeugung dieser Symptome spielt durch Verstärkung sowohl der Empfänglichkeit für hypoglykämische Reaktionen als auch von pseudohypoglykämischen Reaktionen. Da es keine definitiven Kriterien für die Diagnose der neurogenen oder nervösen Hypoglykämie gibt und der gleiche Symptomenkomplex bei verschiedenen Krankheitsbildern vorhanden sein kann, berge diese Diagnose die Gefahr in sich, daß eine ernstere Grunderkrankung übersehen werde. FABRYKANT folgerte, daß die Begriffe "funktioneller Hyperinsulinismus" oder "funktioneller Hypoglykämie nervöser Ursache" nicht mehr gebraucht werden sollten, und daß die Patienten mit dem klinischen Bild der nervösen Hypoglykämie solange als Patienten mit Spontanhypoglykämie ungeklärter Ursache angesehen werden sowie unter strenger Beobachtung bleiben sollten, bis die Ätiologie ihrer Beschwerden mit Sicherheit bestimmt werden kann!

SACHSSE und BLANK 1959 (167) schilderten den Fall eines 74j. Rentners, der seit Jahren immer wieder unter anfallsartigem Auftreten von Schwindel, Muskelzittern, Schweißausbruch und Kollapsneigung mit begleitendem Hungergefühl litt. Die klinische und röntgenologische Untersuchung ergab keine auffälligen Befunde; bei einer einmaligen oralen Glukosebelastung wurde nach 4 Stunden ein hypoglykämischer Tiefstwert

von 58 mg/100 ml erreicht. Nach Umstellung auf eiweißreiche, kohlenhydratarme Kost verschwanden die Anfälle. Die Autoren schlossen daraus, daß es sich höchstwahrscheinlich um eine funktionelle Hypoglykämie handelte; sie zogen jedoch in Betracht, daß auch ein labiler Prädiabetes oder eine durchgemachte Magenerkrankung die Ursache sein könnte.

BERGER 1956 (13) berichtete über einen "klassischen Fall" eines primär funktionellen Hyperinsulinismus. Der 22jährige P.R. hatte seit 1 Jahr, seit 1 Monat häufiger, Attacken von Übelkeit, Schwäche, Zittern, Schwindel, Schwitzen und Sehstörungen einige Zeit nach dem Frühstück, welche sich jeweils rasch auf Zuckerzufuhr besserten. Die Anamnese und der körperliche Untersuchungsbefund ergaben nichts Auffälliges. BERGER sah seine Vermutungsdiagnose funktionelle Hypoglykämie durch einen 2-Stunden-Wert unter 50 mg/100 ml im OGTT sowie durch das Verschwinden der Anfälle nach "Kostregelung (eiweißreiches englisches Frühstück)" bestätigt. Er machte darauf aufmerksam, daß "hypoglykämische Zustandsbilder funktioneller Ätiologie zwar nicht unmittelbar durch die Schwere des Anfalls, aber doch mittelbar durch den Verlust der notwendigen Reaktionsbereitschaft gegenüber einer in Verkehr und Beruf anspruchsvollen modernen Umwelt, den Betroffenen gefährden".

ANDERSON,HERMAN 1969 (5) zogen den Begriff reaktive Hypoglykämie dem der funktionellen Hypoglykämie vor, da der letztere eine nichtorganische Ätiologie impliziert. Die reaktiven Hypoglykämien wurden unterteilt in diabetische Hypoglykämie, alimentäre Hypoglykämie nach Magenoperationen, Hypoglykämie infolge Hormondefizit sowie idiopathische Hypoglykämie. Patienten mit ungeklärter reaktiver Hypoglykämie sollten nach ANDERSON,HERMAN als idiopathisch bezeichnet werden und nicht als funktionell, weil der letztgenannte Begriff von psychoneurotischen Assoziationen begleitet wird und somit der adäquaten Therapie des Patienten abträglich ist.

SUSSMANN,STIMMLER,BIRENBOIM 1966 (193) untersuchten die Plasmainsulinwerte nach oraler Glukosebelastung bei 14 Patienten (6 Männer und 8 Frauen, 23-73 Jahre) mit den klinischen Zeichen und Symptomen einer vermutlichen Hypoglykämie. Ein Leberparenchymschaden sowie ein insulinproduzierender Tumor als Hypoglykämieursache wurden ausgeschloßen. Alle 14 Patienten hatten im Verlauf des OGTT eine Blutglukosewert $\leq$45 mg/100 ml, 13 Patienten in Verbindung mit den hypoglykämischen Symptomen; während 20 normale Kontrollpersonen weder Hypoglykämiesymptome noch einen Blutzuckerabfall unter 55 mg/100 ml hatten. Aufgrund der Blutzucker- und Insulinkurven nach der oralen Glukosebelastung wurden die 14 Patienten mit reaktiver Hypoglykämie in 3 Gruppen unterteilt. Die 1. Gruppe (6 Pat.) zeigte eine normale Glukosetoleranzkurve mit reaktiver Hypoglykämie und prompter, aber erhöhter Insulinantwort, die 2. Gruppe (5 Pat.) eine diabetische

Glukosetoleranzkurve, und die 3. Gruppe (3 Pat.) eine normale Glukosetoleranzkurve mit reaktiver Hypoglykämie und normaler Insulinantwort. Die klinischen Zeichen und Symptome der Patienten der 1. und 3. Gruppe wurden wie folgt beschrieben: 1. Gruppe: 1) Die 38jährige Frau E.S. litt seit 2 Jahren an Episoden von Verwirrtheit und vermehrtem Schwitzen; bei einem OGTT ergab sich ein Blutzucker von 50mg/100ml zur 2. Stunde. 2) Der 39jährige Mann G.F. bemerkte gelegentlich, meist 2-3 Stunden nach dem Essen, Müdigkeit, Nervosität und Schwitzen mit Besserung durch süße Getränke oder Speisen. 3) Der 45jährige M.H. hatte während der letzten 5 Jahre 7-8x Anfälle von "passing out", welche ohne Ankündigung auftraten und spontan verschwanden. 4) Die 23jährige Laborantin N.J. bekam während eines OGTT's, den sie als normale Kontrollperson in einer anderen Studie mitmachte, profuses Schwitzen, Schwäche und Nervosität; ansonsten ergab sich anamnestisch nichts, was eine reaktive Hypoglykämie vermuten ließe. 5) Die 29jährige adipöse P.S. hatte Episoden von Schwäche und starkem Hunger vor dem Mittag- und Abendessen, welche sich durch Kohlenhydratzufuhr besserten. 6) Die 27jährige K.B. litt unter rezidivierender Schwäche, Verwirrtheit und Zittrigkeit, welche nicht in Beziehung standen zu körperlicher Aktivität, Tageszeit oder Einnahme bestimmter Speisen; gelegentlich besserten sich die Symptome durch Essen von Nüssen oder Kuchen. 3. Gruppe: 1) Der 23j. Medizinstudent M.B. bekam um 9.30 Uhr Taubheitsgefühl im rechten Arm, Angst, Nervosität und Schwäche für die Dauer von 10 Minuten; er erholte sich spontan. 2) Die 28jährige schlanke M.T. hatte einige synkopale Anfälle hauptsächlich vormittags, sie beobachtete eine Besserung durch Hinlegen oder durch Essenszufuhr. 3) Der 51jährige L.M. bemerkte Episoden von "see black spots in front of him" mit Bewußtseinsverlust für kurze Zeit, meist zwischen 15.00 und 16.00 Uhr, jeweils spontane Erholung. Bei allen 6 Patienten der 1.Gruppe mit normaler Glukosetoleranz und erhöhten Insulinwerten waren die Symptome im OGTT reproduzierbar zusammen mit Blutglukosewerten von 31 bis 45 mg/100 ml in der 120. bis 270. Minute. Bei allen 3 Patienten der 3. Gruppe mit normaler Glukosetoleranz sowie normaler Insulinantwort waren die Symptome ebenfalls im OGTT reproduzierbar mit Werten von 25 bis 43 mg/100 ml in der 165. bis 270. Minute. Bei 2 Patienten wurde der OGTT wiederholt: bei dem Medizinstudent M.B. waren Symptome und hypoglykämischer Blutzuckerwert nochmals reproduzierbar, bei dem 51jährigen L.M. wurde nur noch ein hypoglykämischer Blutzuckerwert ohne Symptome registriert.

Einige Jahre später untersuchten auch LUYCKX,LEFEBVRE (117) die Plasmainsulinwerte bei Patienten mit reaktiver Hypoglykämie. Sie fanden bei 47 von 663 Personen im 4-Stunden-OGTT eine reaktive Hypoglykämie, definiert als Blutglukose $\leq$45mg% mit oder ohne Symptome der Neuroglukopenie. 30 der 47 Patienten mit biochemischer Hypoglykämie im OGTT zeigten im täglichen Leben vermutliche Zeichen der Neuroglukopenie 2-4 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Symptome waren Schwäche,

Müdigkeit, Nervosität, Angst, Palpitationen, Verwirrtheit, inneres Zittern, Hunger, Kopfschmerzen, Schwindel und Synkopen. Eine Analyse der 47 Patienten mit reaktiver Hypoglykämie ergab ihre Unterteilung in 5 Gruppen: 1) Adipositas (20 Pat.), davon 11 mit normaler und 9 mit verminderter Glukosetoleranz; 2) Postgastrektomiesyndrom (3 Pat.); 3) chemischer Diabetes ohne Adipositas (1 Pat.); 4) renale Glukosurie (7 Pat.); 5) isolierte reaktive Hypoglykämie (16 Pat.). In der letzten Gruppe hatten 14 der 16 Patienten obg. Symptome im täglichen Leben angegeben. Um die Rolle des Insulins in der Pathogenese der reaktiven Hypoglykämie zu klären, wurde die Insulinantwort einer jeden Gruppe verglichen mit Kontrollgruppen ähnlichen Alters, Geschlechts und Gewichts sowie ähnlicher Erkrankungen, aber ohne reaktive Hypoglykämie. Die Ergebnisse veranlaßten die Autoren zu der Annahme, daß erhöhte Plasmainsulinspiegel nicht verantwortlich sind für die reaktiven Hypoglykämien der ersten, dritten und vierten Gruppe, und somit andere Faktoren für das Zustandekommen der meisten Hypoglykämien verantwortlich sein müßten. Dagegen fanden sie eine überschießende Insulinsekretion in der zweiten Gruppe (Postgastrektomiesyndrom) und in 7 von 16 Patienten der fünften Gruppe mit isolierter reaktiver Hypoglykämie. Diese Gruppe der isolierten reaktiven Hypoglykämie - welche sinngemäß der sog. funktionellen Spontanhypoglykämie der vorliegenden Arbeit entspricht - bestand aus je 8 normalgewichtigen männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 20-56 Jahren. Beim Vergleich der 7 Patienten mit isolierter reaktiver Hypoglykämie und überschießender Insulinantwort mit den entsprechenden Patienten der nichthypoglykämischen Kontrollgruppe blieb der statistisch signifikante Hyperinsulinismus immer noch nachweisbar, sodaß Hyperinsulinismus als ein kausaler Faktor bei der idiopathischen reaktiven Hypoglykämie angenommen wurde.

PARK,KAHN et al. 1972 (150) studierten die Insulin-Glukose-Dynamik im Verlauf eines 5-Stunden-OGTT bei 85 Patienten mit genetischem Prädiabetes, 58 Patienten mit chemischem Diabetes, 13 Nichtdiabetikern mit symptomatischer reaktiver Hypoglykämie und 123 normalen Kontrollpersonen. Biochemische Hypoglykämie wurde definiert als ein Blutglukosewert $\leqslant$50 mg% während des OGTT und dementsprechend wurde jede Gruppe in eine normo- bzw. hypoglykämische Untergruppe dividiert. Die Prävalenz der biochemischen Hypoglykämie ergab signifikante Unterschiede: sie war bei der symptomatischen reaktiven Hypoglykämie höher (39%), beim chemischen Diabetes niedriger (10%) und beim Prädiabetes gleich (25%) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (23%). Beim Prädiabetes und chemischen Diabetes waren keine Veränderungen der Insulin-Glukose-Dynamik vorhanden, während für die Entwicklung der biochemischen Hypoglykämie sowohl bei den Nichtdiabetikern mit symptomatischer reaktiver Hypoglykämie als auch bei den normalen Kontrollpersonen ein relativer Hyperinsulinismus zu verzeichnen war. Die Symptome der nichtdiabetischen Patienten mit symptomatischer reaktiver Hypoglykämie wurden nicht angegeben.

JUNG,KHURANA,CORREDOR et al. 1971 (106) untersuchten die Häufigkeit der reaktiven Hypoglykämie bei 285 Frauen. Reaktive Hyopglykämie wurde definiert als Blutglukosewerte ⩽59 mg/100 ml in der 2.-5. Stunde des OGTT und fand sich bei 49 der 285 Frauen (ca. 17%). Die Häufigkeit dieser experimentellen biochemischen Hypoglykämie, aufgegliedert nach Alter und Geschlecht, schwankte von 2 bis 31%: junge, normalgewichtige Frauen 19% (23/122); junge adipöse Frauen 31% (18/58); ältere, normalgewichtige Frauen 2% (1/43) und ältere adipöse Frauen 11% (7/62). Die reaktive Hypoglykämie trat also häufiger bei jungen Frauen (20-45 Jahre) auf und innerhalb der verschiedenen Altersgruppen wiederum häufiger bei Adipösen. Aus ihren Daten zogen die Autoren die Schlußfolgerung, daß Blutzuckerwerte von 41-59 mg/100 ml in den späten Stunden des OGTT so häufig bei normal- und übergewichtigen jungen Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahren vorkommen, daß dies bei der sog. funktionellen Hypoglykämie Personen eben diesen Alters mit in Betracht gezogen werden sollte. Ebenso sollte bei der Diskussion darüber, ob eine reaktive Hypoglykämie eine Variante des Normalen ist oder nicht, die Wahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung des Alters und Gewichts des Patienten eingeschätzt werden. Keine der 49 von 285 Frauen mit Blutzuckerabfall ⩽59 mg/100 ml während des OGTT entwickelte Symptome der Hypoglykämie in Assoziation zu dieser reaktiven Hypoglykämie!

Eine ähnliche Untersuchung über die Prävalenz der reaktiven Hypoglykämie führte FARISS 1974 (59) an jungen gesunden Männern durch. Bei 4927 Rekruten, in der Mehrzahl 17 bis 23Jahre alt, wurde zwei Stunden nach oraler Glukosebelastung die Plasmaglukose bestimmt. 24,4% wiesen hierbei einen Wert ⩽59 mg/100 ml auf. Leider war es "wegen der großen Anzahl der untersuchten Probanden nicht möglich, Symptome der Hypoglykämie mit den Blutzuckerwerten zu korrelieren", d.h. es wurde nicht nach dem Vorhandensein oder Fehlen von Symptomen während des täglichen Lebens oder während des Tests gefragt. Bei 7 der zunächst gesund vermuteten Männer wurde ein Diabetes mellitus entdeckt, basierend auf dem sog. Wilkerson Punktesystem (37) - der Autor gab jedoch nicht an, ob diese 7 Männer aus der Gruppe mit reaktiver Hypoglykämie im OGTT waren. 168 Männer hatten eine familiäre Diabetesbelastung - auch diese Zahl wurde nicht auf eine Verbindung zur reaktiven Hypoglykämie korreliert.

BURNS et al. 1965 (30) studierten die Blutzuckerkonzentration während der Dauer eines 5-Stunden-OGTT durch kontinuierliche Messungen bei 12 anscheinend gesunden ("apparently well") jungen Erwachsenen sowie Patienten mit Hyperthyreose -4-, Hypothyreose -1-, akuter Hepatitis -1- und Postgastrektomiesyndrom -2-. Bei den 7 männlichen und 5 weiblichen Gesunden im Alter von 22-42 Jahren fiel der Blutzucker meist nach ca. 4 Stunden auf ein Minimum, 5 Personen (5/12≅42%) hatten Blutglukosewerte unter 50 mg/100 ml. Bei einer Blutzuckermessung nur zu den vollen Stunden des OGTT

hätte das Ergebnis gelautet, daß bei keinem der 12 Gesunden der Blutzucker unter 50 mg/100 ml gefallen war. Eine Aufzeichnung über Fehlen oder Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen wurde in BURNS' Studie nicht gemacht.

YALOW und BERSON 1965 (214) unterteilten die späte Hypoglykämie im Verlauf einer oralen Glukosebelastung in 3 Gruppen: alimentäre Hypoglykämie nach Magenoperationen, Hypoglykämie beim frühen Erwachsenendiabetes und funktionelle Hypoglykämie. Bei der Untersuchung der Insulinsekretion stellten sie fest, daß gesunde Menschen mit funktioneller Hypoglykämie eine normale Insulinsekretion zeigen, und daß somit diese Hypoglykämieform nicht zu den Fällen von Hyperinsulinismus gezählt werden könne. Das Kriterium für die Annahme einer funktionellen Hypoglykämie war ein "Blutzuckerabfall unter 60 mg/100 ml, obwohl dies nur sehr selten von symptomatischen Hypoglykämiemanifestationen begleitet ist"; solche Blutzuckerwerte "werden recht häufig während der 3. oder 4. Stunde eines standardisierten Glukosetoleranztests bei anscheinend gesunden Menschen gesehen".

Auch FREINKEL 1967 (69) klassifizierte die reaktive Hypoglykämie anhand der Glukosetoleranzkurven in 1) alimentäre Hypoglykämie nach Magenoperationen - 1.-3. Stunde, gesteigerte Glukoseabsorption mit schneller Hyperglykämie und entsprechendem Hyperinsulinismus, 2) funktionelle Hypoglykämie bei Personen mit charakteristischer vagotoner Persönlichkeitsstruktur - 2.-4. Stunde, normale Glukoseabsorption und normaler Glukoseanstieg, mit unangemessenem Insulinanstieg oder normalem Insulinanstieg aber inadäquater Gegenregulation, und 3) Hypoglykämie bei frühem Diabetes mellitus - 3.-5. Stunde, normale Glukoseabsorption mit verzögerter Insulinfreisetzung - verlängerte Hyperglykämie - Verlängerung des insulinogenen Stimulus. Daß diese anhand der oralen Glukosetoleranzkurve klassifizierten Hypoglykämien keine klaren Einheiten darstellen, wurde durch wiederholte Glukosetoleranztests bei den gleichen Patienten demonstriert(71). FREINKEL,METZGER 1969 (71) fanden heraus, daß bei einigen der Patienten die Insulin-Glukose-Muster zwischen "funktioneller Hypoglykämie" und "early diabetes mellitus" variierten. Prospektive Langzeitstudien, welche aufzeigen könnten, ob die funktionelle Hypoglykämie überhaupt als isolierte Einheit existiert, wurden nicht durchgeführt. Nachdem viele gesunde Menschen ausgeprägte "hypoglycemic rebounds" ohne irgendwelche Manifestationen zeigen, fragten sich die Autoren, ob nicht einiges der Symptomatologie der funktionellen Hypoglykämie einer veränderlichen Empfindlichkeit für zentrale Glukopenie zugeschrieben werden könne. Außerdem bemerkten die Autoren selbstkritisch, daß ihre Klassifikation von der Antwort auf reine Glukosegabe abgeleitet wurde - der OGTT als einfachste Reproduktion des postprandialen Zustandes - , wogegen in Anbetracht der modifizierenden Einflüsse von Fett und Eiweiß bei normaler Ernährung die Situation im wirklichen Leben bei weitem variabler und inkonstanter sei.

In Addition zu ANDERSON/HERMAN's Klassifikation der reaktiven Hypoglykämien anhand der Konfiguration der oralen Glukosetoleranz- und Insulinkurven zogen HOFELDT,DIPPE,FORSHAM 1972 (97) die Insulinveränderungen beim i.v. Glukosetoleranztest sowie die gegenregulatorischen hormonellen Veränderungen (Katecholamine, Wachstumshormon= GH, Plasmakortisol) in Betracht. Sie identifizierten eine klinisch signifikante Hypoglykämie durch Plasmakortisol- und GH-Messungen, wobei sie den Anstieg des Plasmakortisols als kritischen Indikator für das Vorliegen einer "bona fide hypoglycemia" ansahen, wogegen ein GH-Anstieg als Antwort auf jeglichen Blutzuckerabfall vorhanden war. Die Autoren meinten, daß durch Anwendung dieses modifizierten Testsystems zusammen mit Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund bei der Mehrzahl der Patienten eine Diagnose gestellt werden kann. Ihnen überwiesene Patienten mit Labordaten, die eine Hypoglykämie vermuten ließen, d.h. mit mindestens einmal festgestelltem Blutglukosewert unter 40 mg/100 ml, unterteilten sie in 5 Gruppen: 1) frühe alimentäre Hypoglykämie - mit charakteristischem Hyperinsulinismus nach oraler Glukosebelastung; bei Patienten mit Z.n. gastrointestinalen Operationen, peptischen Ulcera oder gastrointestinalen Symptomen ohne radiologischen Ulcusnachweis, 2) späte Hypoglykämie bei Erwachsenendiabetes, 3) Hypoglykämie bei hormonellen Erkrankungen, 4) idiopathische Hypoglykämie - Patienten mit symptomatischer Blutzuckererniedrigung im 5-Stunden-OGTT und signifikantem Kortisol- und GH-Anstieg bei normalen oralen und i.v. Glukose- und Insulinkurven ohne sonstige Erkrankungen, und 5) transitorische Hypoglykämie - Patienten mit transitorischer asymptomatischer Hypoglykämie im OGTT ohne adäquaten Kortisol- oder GH-Anstieg. Die Autoren vermuteten, daß einige der Patienten mit sog. idiopathischer Hypoglykämie möglicherweise einen noch nicht diagnostizierten Prädiabetes haben könnten. Bei der transitorischen Hypoglykämie werde der Arzt dazu verleitet, hysterische oder gegenregulatorische Symptome der Patienten fälschlicherweise dem hypoglykämischen Blutzuckerwert zuzuschreiben; hierbei verweisen die Autoren auf die obg. Arbeiten von BURNS et al. (30) und JUNG et al. (106), welche das häufige Vorkommen asymptomamischer Blutzuckerwerte im OGTT bei gesunden asymptomatischen Menschen belegt hatten. HOFELDT,DIPPE und FORSHAM betonten, daß ein niedriger Blutzuckerwert ca. 3 Stunden nach oraler Glukosegabe einen physiologischen Zustand darstelle, der sich von einer pathologischen Hypoglykämie durch den fehlenden Anstieg der Hormone Kortisol und GH unterscheide.

KLOTZ 1972 (109) berichtete über die zentral bedingten Hypoglykämien. Dieser summarische Begriff ließe sich durch Anwendung geeigneter endokrinologischer Diagnostik weitgehend auflösen, beispielsweise in suprahypothalamische, thalamische und hypophysäre Läsionen. Die Lokalisationsdiagnostik versage aber bei psychogenen Spontanhypoglykämien, welche seiner Ansicht nach nicht selten vorkommen. Hierzu teilte er die Beobachtung einer stoffwechselgesunden Patientin mit,

bei der auch nach dem Absetzen therapeutischer Insulinschocks spontan um die gleiche Uhrzeit echte hypoglykämische Schockzustände aufgetreten waren.

Den Fall einer funktionellen Spontanhypoglykämie als rechtsmedizinisches Problem schilderte BOVILL 1973 (25). Eine 42j. Arztfrau, als Sozialarbeiterin tätig und bekannt als "Bürgerin mit exzellentem Charakter", hatte gegen 22.30 Uhr einen Autounfall, an den sie sich nicht erinnerte; dabei wurde ein Radfahrer getötet. Ihr Rechtsanwalt veranlaßte eine medizinische Untersuchung. Da die allgemeinmedizinische Untersuchung ohne Befund war, folgte eine stationäre psychiatrische Untersuchung. Die Anamnese ergab, daß die Frau selbst früher nie krank gewesen war. Nach einer schweren Erkrankung ihres Ehemannes hatte sie begonnen Alkohol zu trinken und gelegentlich Amphetamine einzunehmen, wobei ihre Mengenangaben und die ihrer Familienangehörigen differierten. Die Arztfrau berichtete über Episoden von Erschöpfung, Nervosität, Angst und Depression mit Schwitzen, Zittern und Übelkeit, welche sie auf ihre "Nerven" zurückführte und nicht in Zusammenhang mit Alkohol- oder Medikamenteneinnahme brachte; Gedächtnisausfälle hatte sie nie gehabt. In den Tagen vor dem Unglück und ebenso am Tag des Autounfalles selbst war sehr viel Streß gewesen. Außerdem hatte sie 21 Stunden nichts zu sich genommen, dann etwa um 19.00-20.00 Uhr Süßigkeiten gegessen sowie eine Stunde vor der Autofahrt um ca. 21.00-21.30 Uhr ein Sandwich und ein Glas Sherry. Im Krankenhaus zeigte die Frau ein normales Verhalten ohne Hinweise auf eine hysterische Persönlichkeitstruktur. Während der ersten 12 Krankenhaustage zeigte die Patientin zweimal scheinbar leichtes Trunkenheitsverhalten, obwohl sie, soweit bekannt, keinen Alkohol zu sich genommen hatte. Der körperliche Untersuchungsbefund, die Laborergebnisse sowie das EEG waren normal; ein Alkoholtoleranztest mit 100 c.c. Whisky ergab nach 1, 2 und 3 Stunden Blutglukosewerte von 66, 76 und 74 mg/100 ml. Die Persönlichkeitsuntersuchung (MMPI= Minnesota Multiphasic Personality Inventory) zeigte, ungefähr entsprechend der Durchschnittsbevölkerung, hohe Werte bei "extroversion" und "neuroticism". Bei einer weiteren Blutzuckeruntersuchung fand sich ein Wert von 65 mg/100 ml, daraufhin wurde die Verdachtsdiagnose Hypoglykämie gestellt. Ein verlängerter oraler Glukosetoleranztest (50 g) zeigte nach 4 Stunden eine Hypoglykämie von 30 mg/100 ml, dabei fühlte sich die Arztfrau krank, durstig, schläfrig, reizbar und unkonzentriert. Zweimalige Testwiederholungen ergaben etwa das gleiche, was den Eindruck einer vorhandenen Korrelation der niedrigen Blutzuckerwerte und der Symptome verstärkte. Daraufhin wurden so exakt wie möglich die Bedingungen vor dem Unfall geschaffen - 21 Stunden Fasten, dann 50 g Glukose - und die Blutglukosewerte bestimmt sowie ein EEG geschrieben. Dabei wurden mit dem Blutzuckerabfall folgende Verhaltensänderungen beobachtet: unter 70 mg/100 ml traten Schwierigkeiten bei einfachen Rechnungen und Quizfragen auf, unter 50 mg/100 ml konnten keine Kinderreime rezitiert werden, als der Blutzucker 44 mg/100 ml erreichte wurde die

Frau leicht ataktisch, Koordinationsschwierigkeiten traten auf; am Ende des Tests schien sich die Patientin der verstrichenen Zeit nicht bewußt zu sein. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte der Rechtsanwalt dem Gericht darlegen, daß die Patientin unter reaktiver funktioneller Spontanhypoglykämie litt und höchstwahrscheinlich zum Zeitpunkt des Autounfalles in einem solchen Ausmaß hypoglykämisch gewesen war, daß ihr Bewußtsein getrübt war. Der Patientin wurde für 7 Jahre der Führerschein entzogen. Bei der Diskussion dieses Falles meinte BOVILL, daß Angst und Streß eine Rolle bei der Entwicklung der Hypoglykämie gespielt haben könne und daß, obwohl der nach dem Autounfall untersuchte Alkoholröhrchentest negativ gewesen war, der Alkohol den Effekt der Hypoglykämie verstärkt haben könne. Auf die anamnestisch angegebene Amphetamineinnahme sowie deren mögliche Wirkungsverstärkung durch Alkohol ging BOVILL nicht ein.

Eine kritische und umfassende Arbeit über die Beziehungen zwischen Persönlichkeitsstörungen und reaktiver Hypoglykämie veröffentlichten ANTHONY et al. 1973 (9). Sie untersuchten 37 Patienten mit der auswärts gestellten Diagnose reaktive Hypoglykämie - 16 hatten im 5-Stunden-OGTT einen Blutglukosewert unter 40 mg/100 ml gezeigt, 10 isolierte niedrige Blutglukosewerte plus vermutlich hypoglykämische Symptome, 11 alleine Symptome. Diese 37 als hypoglykämisch vordiagnostizierten Patienten klassifizierten die Autoren anhand der bei HOFELDT,DIPPE,FORSHAM (97) beschriebenen Kriterien. Sie fanden 8 definitive, 10 wahrscheinliche, 13 mögliche und 6 vage hypoglykämische Patienten. Dabei bedeutete definitive Hypoglykämie: Patienten mit reaktiver Blutglukose $<$40 mg% in einem OGTT und assoziiertem Kortisolanstieg, mit gut definierten hypoglykämischen Symptomen im täglichen Leben und Symptomen zum Zeitpunkt der niedrigen Blutglukose; wahrscheinliche Hypoglykämie: Patienten mit reaktiver Blutglukose $<$40 mg% ohne assoziierten Kortisolanstieg oder Blutglukose zwischen 40 und 50 mg% mit assoziiertem Kortisolanstieg, mit gut definierten Symptomen im täglichen Leben und Symptomen zum Zeitpunkt der niedrigen Blutglukose; mögliche Hypoglykämie: Patienten mit Blutglukosewert von 50-60 mg% und assoziiertem Kortisolanstieg oder Patienten mit früher auswärts dokumentierten Blutglukosewerten $<$40 mg% und gut definierten Symptomen im täglichen Leben oder Patienten mit gut definierten Symptomen im täglichen Leben und Blutglukosewerten zwischen 40 und 60 mg% ohne positive Kortisolantwort; vage Hypoglykämie: Personen ohne strenge Labordaten von Hypoglykämie und mit schlecht definierten Symptomen im täglichen Leben. Als zugrundeliegende Ätiologie der 31 Patienten mit definitiver, wahrscheinlicher und möglicher Hypoglykämie ergab sich bei 9 Patienten ein latenter Diabetes mellitus, bei 7 Patienten eine vorhergehende Magenoperation, bei 1 Patienten eine Hypothyreose, bei 1 Patienten eine alkoholische Lebererkrankung. Bei 13 Patienten blieb die Ätiologie unbekannt, dies wurde als idiopathische Hypoglykämie bezeichnet - die Autoren zogen diese Bezeichnung

dem Begriff der funktionellen Hypoglykämie vor. Die ätiologische Verteilung war wie folgt: von den 8 definitiv hypoglykämischen Patienten waren 4 Magenoperierte (2 davon zusätzlich diabetisch), 1 Diabetiker und 3 idiopathische Fälle; von den 10 wahrscheinlich hypoglykämischen Patienten waren 5 Diabetiker, 1 Magenoperierter, 1 Patient mit Hypothyreose und 3 idiopathische Fälle; von den 13 möglich hypoglykämischen Patienten waren 3 Diabetiker, 2 Magenoperierte, 1 Patient mit alkoholischer Leberschädigung und 7 idiopathische Fälle. Alle hypoglykämischen Patienten wurden der MMPI, einem standardisierten und quantifizierten Test zur Messung von Persönlichkeitsstörungen, unterzogen; außerdem wurde dieser Test bei 21 Patienten (9 Männer und 12 Frauen) mit verschiedenen endokrinen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyper- und Hypothyreose etc. ohne Symptome der Hypoglykämie durchgeführt. Die hypoglykämischen Patienten hatten Durchschnittswerte von 2 Standardabweichungen über Normal auf der Hypochondrie- und Hysterie-Skala, alle übrigen Skalen lagen im Normbereich. Die definitiv, wahrscheinlich und möglich hypoglykämischen Patienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die hypoglykämischen Patienten unterschieden sich jedoch signifikant von den nichthypoglykämischen Patienten mit verschiedenen endokrinen Erkrankungen auf der Hypochondrie- sowie Hysterie-Skala ($p<0,001$) und von den vage hypoglykämischen Patienten auf der Hysterie-Skala ($p<0,05$), wobei die letzteren Gruppen auf allen Skalen im Normbereich lagen. Beim geschlechtsbezogenen Vergleich der MMPI-Skalen der hypoglykämischen Patienten ergab sich, daß die Frauen auf der Hysterie-Skala signifikant ($p<0,05$) höher als die Männer lagen. Hypoglykämische Patienten der verschiedensten Ätiologie (diabetisch, alimentär oder idiopathisch) zeigten das gleiche MMPI-Muster. Dieses Muster unterschied sich von dem in früheren Studien gezeigtem Muster diabetischer und magenoperierter Patienten ohne hypoglykämische Symptome. Deshalb nahmen die Autoren eine Beziehung zwischen den Hypoglykämien, gleich welcher Ätiologie, und diesem spezifischen Persönlichkeitsmuster, genannt "conversion V" (Hypochondrie und Hysterie) an - "hypoglycemia causes personality disorder".

KHURANA et al. 1973 (108) veranlaßten bei 61 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose Hypoglykämie eingewiesen worden waren, einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT). Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten (40/61) waren die Glukosetoleranzkurven eindeutig nicht-diabetisch. Die Betrachtung der nur zum Teil (7/40) flachen Kurven zeigte, daß 23 dieser 40 nichtdiabetischen Patienten eine reaktive Hypoglykämie hatten, definiert als Blutglukose $\leqslant$59 mg/100 ml zwischen der 2.- 5. Stunde des OGTT. Bei den restlichen 21 Patienten ergab sich ein chemischer Diabetes mellitus, wobei 12 von 21 eine reaktive Hypoglykämie aufwiesen. Die Autoren betonten, daß die reaktive Hypoglykämie der Patienten mit normaler Glukosetoleranz eher eine Variante des Normalen denn ein pathologisches Ereignis sei. "In den meisten Fällen" produzierte die reaktive Hypoglykämie im OGTT keine Symptome -

die exakte Zahl sowie die Art dieser Symptome wurden nicht angegeben. Die Autoren fragten sich, ob das häufige Auftreten der Hypoglykämie bei den von ihnen untersuchten Patienten bedeute, daß die vielen und unterschiedlichen Symptome auf die niedrige Blutglukose zurückzuführen wären, und kamen zu dem Ergebnis, daß weder der Patient noch der Arzt zwangsläufig folgern sollte, daß die Hypoglykämie (der niedrige Blutzuckerwert) für die Schwierigkeiten der Patienten - ob psychosomatischer, emotionaler oder sonstiger Art - verantwortlich sei. Vor der Durchführung des OGTT war bei den 61 Patienten mit der auswärts gestellten Diagnose Hypoglykämie die Anamnese sowie der klinische und laborchemische Untersuchungsbefund erhoben worden. Die Anamnese ergab bei 18 Patienten eine familiäre Diabetesbelastung, bei 2 Patienten Z.n. Pyloroplastik und Vagotomie, bei 1 Patienten eine renale Glukosurie; 17 Patienten hatten vor- und nachmittags auftretende Symptome mit Besserung auf Nahrungszufuhr, 14 Patienten einen niedrigen Blutzucker; die angegebenen Symptome waren in absteigender Häufigkeit: Müdigkeit, Synkopen, Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Nervosität, Palpitationen, Schwitzen, Angst, Kopfschmerzen, Hunger, psychiatrische Störungen, Übelkeit und Erbrechen, plötzliche Anfälle, Weinen und Tremor. Die klinische Untersuchung ergab u.a. bei 21 Patienten Adipositas, bei 3 Patienten Alkoholismus, bei je 2 Patienten anormales Verhalten und Hypotonie; die laborchemische Untersuchung ergab bei 2 Patienten eine Hypothyreose. Diese Daten wurden von den Autoren jedoch nicht mit den OGTT-Ergebnissen korreliert.

HOFELDT,LUFKIN,HAGLER et al. 1974 (98) stellten sich die Frage, ob Anormalitäten der Insulinsekretion für die reaktive Hypoglykämie verantwortlich seien. Sie untersuchten 70 Patienten mit streng definierter Hypoglykämie, also Patienten, die ausgewählt wurden aufgrund eines vorher durchgeführten 5-Stunden-OGTT, bei dem der niedrige Blutzuckerwert mit Symptomen assoziiert war, welche auch im täglichen Leben vorkamen und eine reaktive Hypoglykämie vermuten ließen. Außerdem wurden 22 Kontroll-Patienten (Patienten mit unspezifischen Symptomen wie Lethargie, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, bei denen subsequent zugrundeliegende endokrine Erkrankungen gefunden wurden), 12 krankheitsgleiche Kontrollpersonen (4 Patienten mit Z.n. gastrointestinalen Operationen und 8 Patienten mit chemischem Diabetes mellitus, wobei keiner Symptome hatte, die eine reaktive Hypoglykämie vermuten ließen) und 28 normale Kontrollpersonen (gesunde, junge, normalgewichtige Personen ohne zugrundeliegende endokrine Störung oder sonstige Erkrankung) untersucht. Die 70 Patienten mit reaktiver Hypoglykämie wurden in 4 Gruppen unterteilt: 1) alimentäre Hypoglykämie - 5 Patienten mit Z.n. Magenoperation, alle normalgewichtig, 2) Hypoglykämie bei chem. Diabetes mellitus - 16 Patienten, 13 normal- und 3 übergewichtig, 3) hormonale Hypoglykämie - 4 Patienten mit Hypothyreose und 1 Patient mit M. Addison, davon 1 übergewichtig, 4) idiopathische

Hypoglykämie - 31 normal- und 12 übergewichtige Patienten mit ungeklärter Hypoglykämieursache. Die Ergebnisse dieser Patienten mit reaktiver Hypoglykämie wurden verglichen mit denen der normalen Kontrollpersonen sowie den gewichts- und krankheitsgleichen Patientenkontrollpersonen. Alle Patienten mit hormonaler reaktiver Hypoglykämie und die meisten der Patienten mit idiopathischer Hypoglykämie (32/44) zeigten eine verzögerte Insulinsekretion unabhänging von den verschiedenen Kontrollgruppen, 3 der 44 Patienten mit idiopathischer reaktiver Hypoglykämie hatten einen Hyperinsulinismus. Die Patienten mit diabetischer reaktiver Hypoglykämie zeigten eine verzögerte Insulinsekretion im Vergleich mit den normalen Kontrollpersonen, aber nicht im Vergleich mit den diabetischen Kontrollpersonen. Einzig bei allen Patienten mit alimentärer Hypoglykämie wurde eine excessive Insulinsekretion gefunden. Beim Vergleich mit den gewichts- und krankheitsgleichen Kontrollgruppen konnte somit eine abnorme Insulinsekretion nicht verantwortlich sein für die Hypoglykämie bei den Patienten mit diabetischer reaktiver Hypoglykämie und bei einigen der Patienten mit idiopathischer reaktiver Hypoglykämie (9/44). Bei allen 4 Gruppen mit reaktiver Hypoglykämie folgte auf die Blutzuckertiefstwerte und Hypoglykämiesymptome ein Kortisolanstieg. Dieser Kortisolanstieg wurde als Indikator für eine klinische Signifikanz niedriger Blutzuckerwerte angesehen, im Gegensatz zum fehlenden Kortisolanstieg nach hypoglykämischen Blutzuckerwerten bei asymptomatischen Kontrollpersonen; zum gleichen Ergebnis kamen auch andere Autoren (97, 161).

WARD 1975 (204) beschäftigte sich mit den emotionalen Aspekten der Hypoglykämie und der Frage, ob psychiatrische Störungen primär und demnach Kohlenhydratabnormitäten sekundär zu den emotionalen Störungen auftreten. Im Gegensatz zu den gebräuchlichen Kriterium für Hypoglykämie definiert als Blutzucker $\leqslant$50 mg/100 ml entwarf er das Konzept der relativen Hypoglykämie definiert als Blutzuckerabfall $\geqslant$20 mg/100ml unter den Nüchternblutzuckerwert während eines 5-Stunden-OGTT. Die Kriterien für chemischen Diabetes waren Blutzukkerwerte $\geqslant$160 mg/100 ml in der 1. Stunde und $\geqslant$120 mg/100 ml in der 2. Stunde des OGTT. Anhand dieser Kriterien testete WARD zwei Patientengruppen mit folgendem Ergebnis: In der 1. Gruppe bestehend aus 500 Schizophrenen zeigten 22% einen chemischen Diabetes, 28% eine Hypoglykämie 50 mg/100 ml und 49% eine relative Hypoglykämie; in der 2. Gruppe bestehend aus 381 nichtschizophrenen psychiatrischen Patienten hatten 25% einen chemischen Diabetes, 22% eine Hypoglykämie $\leqslant$50 mg% und 63% eine relative Hypoglykämie. Über 500 psychiatrische Patienten, die eine Hypoglykämie oder einen chemischen Diabetes aufwiesen, wurden mit kohlenhydratarmer, proteinreicher Diät und teilweise mit Phenformin behandelt, dadurch stellte sich bei vielen dieser Patienten eine Besserung ihrer neurotischen oder psychiatrischen Symptome ein. Aus der Gruppe der Schizophrenen bewertete WARD nur 2 Patienten

als schizophren aufgrund der Kohlenhydratabnormität, während er bei allen anderen Schizophrenen den Eindruck hatte, daß die Kohlenhydratabnormität zwar die Symptome verschlechterte, jedoch nicht die primäre Krankheitsursache war. In der Gruppe der nichtschizophrenen psychiatrischen Patienten zeigte "eine signifikante Anzahl" eine Kohlenhydratabnormität als Ursache von so schwerwiegenden Symptomen, daß diese die Patienten zum Psychiater führten. Die meisten dieser Patienten hatten noch andere wichtige Probleme, jedoch sei es unmöglich zu sagen, in welchem Ausmaß die emotionalen Effekte der Hypoglykämie unangemessene Reaktionen provozierten, welche bei der Verursachung dieser Probleme mithalfen. WARD folgerte, daß Hypoglykämien emotionale Störungen produzieren können, meinte jedoch, "the opposite is also true".

1976 schilderten IBRAHIM et al. (103) den Fall einer "wahrscheinlich rein funktionellen Spontanhypoglykämie" bei einem 32jährigen Piloten. Dieser Pilot, der 10jährige problemfreie Flugerfahrung hatte, spürte während eines Fluges im September 1972 folgende Sensationen: Schweregefühl im Kopf sowie im linken Arm und Bein, Mundtrockenheit, Übelkeit und Brechreiz, bei über 1000 Meter Flughöhe kamen Erstickungsgefühl, Schwindel und der Drang das Flugzeug nach links zu lenken hinzu. Die Symptome verstärkten sich und der Pilot verlor beim Tiefergehen des Flugzeugs für einen kurzen Moment das Bewußtsein ("passed out"), und vollendete den Flug ohne weitere Komplikationen. Nachdem eine exakte körperliche und laborchemische Untersuchung keinen pathologischen Befund ergab, flog der Pilot weiterhin und ähnliche Episoden wiederholten sich. Eine genaue Anamnese ergab, daß diese Attacken immer 2 Stunden nach dem Essen auftraten und der Pilot im Fastenzustand gewöhnlich reizbar wurde; seine Ernährung war stark kohlenhydrathaltig, die Essenszeiten hielt er nur unregelmäßig ein. Eine erneute körperliche Untersuchung ergab wieder nichts Auffälliges, die Routine-Laborwerte waren im Normbereich; ein Kortison-Glukosetoleranztest ließ einen latenten Diabetes mellitus vermuten. Ein OGTT im März 1974 zeigte einen Blutglukosewert von 198 mg/100 ml bei 1/2 und 1 Stunde, einen hypoglykämischen Blutzuckerwert von 40 mg% bei 2 1/2 Stunden; ein verlängerter OGTT im April und Oktober 1974 zeigte hypoglykämische Blutzuckerwerte nach 4-5 Stunden. Ein Leberschaden, eine Leucin- und Fruktoseintoleranz sowie neurologische Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Nach Einhaltung einer kohlenhydratarmen Diät mit mehreren kleinen Mahlzeiten traten im OGTT keine hypoglykämischen Blutzuckerwerte mehr auf. Die Autoren bezeichneten die Hypoglykämie als "rein funktionelle Spontanhypoglykämie oder Hypoglykämie bei mildem Diabetes mellitus". Dabei solle berücksichtigt werden, daß eine kohlenhydratreiche Nahrung, unausgewogene Diät und unregelmäßige Eßgewohnheiten die Entwicklung der Hypoglykämie begünstigen könne, wie dies auch von HARPER und KIDERA 1973 (86) aufgrund einer Studie bei Flugzeugpiloten beschrieben wurde.

Wegen der weit verbreiteten Meinung, daß emotionale Störungen bei vielen Personen in ursächlicher Beziehung zu niedrigem Blutzucker stehe, veranlaßten FORD et al. 1976 (67) eine Studie zur Bestimmung des psychologischen Status von Patienten mit vermeintlicher reaktiver Hypoglykämie. 30 Patienten wurden von den niedergelassenen Ärzten mit der Diagnose Hypoglykämie überwiesen - 22 Männer und 8 Frauen im Alter von 20-67 Jahren - und alle diese Patienten betrachteten ihre Störungen als durch Hypoglykämie verursacht. Obwohl alle Patienten früher hypoglykämische Werte im Glukosetoleranztest gezeigt hatten, ergab der von FORD et al. veranlaßte standardisierte 5-Stunden-OGTT nur bei 18 der 30 Patienten eine reaktive Hypoglykämie mit Tiefstwerten unter 65 mg/100 ml in der 75.-270. Minute, 7 Patienten zeigten eine normale Glukosetoleranzkurve, 4 Patienten eine diabetische Kurve - davon 2 mit Blutzuckerwerten unter 65 mg%. Bei 1 Patienten mit atypischer Glukosetoleranzkurve und reaktiver Hypoglykämie $\leq$65 mg% wurde später ein Insulinom festgestellt. Anamnestisch klagten die Patienten über mehrere Symptome: alle gaben emotionale Labilität, Depression, Kopfschmerzen, Schwitzen, Zittrigkeit, Tachykardie, Schwäche, Schwindel und Denkschwierigkeiten an, etwa 25% berichteten über Hunger, Übelkeit, Müdigkeit, Sehstörungen, vorübergehende neurologische Symptome und Synkopen. Es ergab sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypoglykämie und der Anzahl der geschilderten Symptome. Das psychiatrische Gespräch zeigte, daß viele der 30 Patienten akute emotionale Schwierigkeiten hatten, die sie jedoch nicht zugeben wollten oder somatischen Problemen zuschrieben. Bei 15 der 30 Patienten wurde eine psychiatrische Diagnose gestellt: 10 depressive Neurosen, 3 Angstneurosen, 1 Schizophrenie und 1 psychopathologische Reaktion. Von den 10 depressiven Patienten hatten 6 eine reaktive Hypoglykämie im OGTT, 2 eine normale und 2 eine diabetische Glukosetoleranzkurve; der schizophrene Patient hatte einen normalen Glukosetoleranztest; der Patient mit psychopathologischer Reaktion sowie alle 3 Patienten mit Angstneurose zeigten eine Hypoglykämie unter 65 mg% im OGTT. Bei der Beurteilung der Persönlichkeitsstruktur wurden 11 Patienten als normal betrachtet; bei den restlichen 19 ergab sich eine abnorme Persönlichkeitsstruktur, vorwiegend hysterischer Natur (12 Männer und 2 Frauen) mit Dramatisierung von Ereignissen, sexuellen Identitätskonflikten, Narzismus und unangemessener Fremdabhängigkeit; 4 Patienten hatten eine zwanghafte Persönlichkeitsstruktur. 10 der 14 Patienten mit hysterischer und 5 der 11 Patienten mit gesunder Persönlichkeitsstruktur hatten eine reaktive Hypoglykämie im OGTT - es ergab sich somit keine Beziehung zwischen Persönlichkeitsstruktur und Glukosetoleranztestkurve. Die MMPI-Daten wurden bei 18 der 30 Patienten anormal, bei weiteren 9 Patienten grenzwertig gefunden; das typische Profil war "conversion V" mit signifikanter Hypochondrie und Hysterie. 10 der 21 hypoglykämischen und 2 der 9 nicht-hypoglykämischen Patienten zeigten dieses Hypochondrie-Hysterie-Profil, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Auch der Vergleich der

individuellen MMPI-Skalen Depression, Hysterie und Psychasthenie mit dem Ausmaß der Glukosetoleranztestabnormität ergab keine Korrelation. Die MMPI-Daten stimmten zwar mit den von ANTHONY et al. (9) gefundenen überein, jedoch stützten FORD's Ergebnisse nicht deren Meinung, daß die hypoglykämischen Patienten spezifische Persönlichkeitsmuster aufweisen und die Hypoglykämie zur Entwicklung hysterischer Persönlichkeitsstörungen führt. FORD et al. vermuteten - ähnlich wie schon FABRYKANT (53) - , daß bei manchen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen deren Symptome fälschlicherweise zufälligen OGTT-Befunden zugeschrieben wurden. FORD et al. meinten, da sowohl hysterische wie zwanghafte Patienten oft unter somatischen Beschwerden leiden, könnten bei den Bemühungen einer Diagnosestellung diese Beschwerden irrtümlich einem zufälligen Hypoglykämiebefund im OGTT zugeschrieben werden, obwohl in Wirklichkeit Symptome der Depression oder Angst den Patienten zum Arzt führten. Die Autoren betonten, daß die zahlreichen unspezifischen Beschwerden hysterischer und zwanghafter Personen als Hypoglykämie überdiagnostiziert werden könnten, wogegen psychologisch normale Individuen Hypoglykämiesymptome mit weniger Angst tolerierten und somit weniger medizinische Beachtung finden könnten.

Ähnliche Erklärungen über "Hypoglykämie und Persönlichkeit" wurden 1974 in einem Leitartikel des British Medical Journal abgegeben. Es wurde die Auffassung vertreten, daß die zugundeliegenden Persönlichkeitsstörungen zu der Symptomatik der Patienten beitragen, indem sie ihnen etwas bewußt machten und sie ängstlich werden ließen vor etwas, was im Grunde normale Exkursionen der Blutglukosekonzentration sind.

PERMUTT,DELMEZ und STENSON 1976 (152) untersuchten den Effekt einer Kohlenhydratrestriktion auf die hypoglykämische Phase des oralen Glukosetoleranztests und demonstrierten, daß eine kohlenhydratarme Diät, gefolgt von konzentrierter Kohlenhydrateinnahme, bei gesunden Personen eine funktionelle Hypoglykämie hervorrufen kann. Bei 10 normalgewichtigen Gesunden (4 Frauen und 6 Männer im Alter von 21-28 Jahren) wurden bei einem Glukosetoleranztest vor und nach dreitägiger isokalorischer kohlenhydratarmer Diät Messungen der Plasmaglukose sowie der Hormonsekretionsmuster von Insulin, Glukagon, GH (Wachstumshormon) und Plasmakortisol vorgenommen. Der durchschnittliche Plasmaglukosetiefstwert von 64±4 mg/100 ml im Kontrolltest fiel auf 48±4 mg/100 ml nach Kohlenhydratrestriktion ($p < 0,01$). 6 der 10 Personen hatten zwischen 3 und 4 1/2 Stunden Plasmaglukosetiefstwerte unter 50 mg/100 ml und 5 dieser 6 Gesunden zeigten leichte Hypoglykämiesymptome wie Schwitzen, Zittrigkeit, Palpitationen, Angst, Hunger und "mental clouding". Im Kontrolltest ohne vorhergegangene Kohlenhydratrestriktion dagegen trat bei keinem Probanden eine biochemische oder symptomatische Hypoglykämie auf. Die Autoren machten darauf aufmerksam, daß Patienten mit sog. "non-hypoglycemia" - Patienten mit der

der Eigendiagnose Hypoglykämie, welche einen normalen Kohlenhydratmetabolismus aufweisen - sich selbst oft mit kohlenhydratarmer Diät behandeln und somit ein darauffolgender OGTT oder eine kohlenhydratreiche Mahlzeit eine reaktive Hypoglykämie produzieren und hierdurch die falsche Diagnose der Patienten bekräftigen würden ("self fulfilling prophecy"). Außerdem zeigten diese Ergebnisse erneut einen der möglichen Artefakte des OGTT auf; schon früher wurde die Wichtigkeit einer adäquaten Kohlenhydrateinnahme vor dem Test betont (39, 37).

Eine gestörte Funktion des autonomen Nervensystems wurde schon früh als möglicher ätiologischer Faktor der funktionellen Hypoglykämie vermutet (145, 53); PERMUTT,KELLER und SANTIAGO 1977 (153) belegten die Hypothese, daß excessive vagale Stimmulation zu der idiopathisch-reaktiven oder funktionellen Hypoglykämie beitragen kann. Sie studierten die Effekte einer cholinergen Blockade (durch Propanthelin) auf die Plasmaglukose- und Insulinkurven während einer oralen und intravenösen Glukosebelastung an 10 Gesunden (je 5 Männer und Frauen, alle normalgewichtig, kein familiärer Diabetes, keine Hypoglykämie) sowie 7 Patienten mit idiopathischer reaktiver Hypoglykämie (6 Frauen und 1 Mann im Alter von 24-54 Jahren, alle normalgewichtig). Die Diagnose reaktive Hypoglykämie erfolgte durch den Nachweis einer Plasmaglukose $<$50 mg/100 ml mit Symptomen, entsprechend denjenigen welche die Patienten im täglichen Leben beklagten, in mindestens einem vorherigen OGTT; die Diagnose idiopathisch-reaktive Hypoglykämie resultierte durch Ausschluß organischer Ursachen - keiner der hypoglykämischen Patienten war magenoperiert, alle hatten normale i.v. Glukosetoleranzkurven und keine Nüchternhypoglykämie. Die wiederholten hypoglykämischen Episoden der 7 Patienten bestanden aus folgenden Symptomen: 1) "blackout spells" seit 1 Jahr, 2) Nervosität, Müdigkeit und "mental clouding" postprandial seit 20 Jahren, 3) Nervosität und Palpitationen seit 1 Jahr, 4) Palpitationen, Schwitzen, Nervosität, Müdigkeit und Angst seit 10 Jahren, 5) Nervosität, Schwitzen, Hunger und Angst 2-3 Stunden postprandial seit 1/2 Jahr, 6) Müdigkeit, Nervosität, Palpitationen und Schlafstörungen seit 1 Jahr, 7) bizarre psychische Beschwerden seit 27 Jahren bei dem einzigen männlichen Patient. Bei den 10 Normalpersonen wurde im Vergleich zum Kontrolltest nach der cholinergen Blockade eine Abflachung der Glukosetoleranzkurve mit unveränderter Insulinsekretion beobachtet. Bei allen 7 Patienten mit idiopathischer Hypoglykämie verschwanden durch die cholinerge Blockade sowohl die chemische Hypoglykämie als auch die Symptome im OGTT, die mittlere Plasmaglukose stieg von 44±4 auf 84±8 mg/100 ml ($p < 0{,}01$) und die Insulinsekretion wurde signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu brachte die cholinerge Blockade beim i.v. Glukosetoleranztest in beiden Gruppen weder eine signifikante Änderung der Glukosekurve noch der Insulinsekretion. Diese Ergebnisse bestätigten die Hypothese, daß eine excessive vagale Stimulation beim

Zustandekommen der idiopathisch-reaktiven Hypoglykämie beitragen kann, ließen jedoch vermuten, daß der vorherrschende Effekt nicht direkt in den Inselzellen liegt, sondern im Gastrointestinaltrakt. Die Studien zeigten außerdem, daß eine anticholinerge Medikation zur Therapie dieser Patienten mit idiopathisch-reaktiver oder funktioneller Hypoglykämie nützlich sein kann. Da 3 der 7 Hypoglykämiepatienten familiären Diabetes angaben, vermuteten die Autoren, daß einige ihrer Patienten mit sog. idiopathischer Hypoglykämie möglicherweise eine Hypoglykämie als Zeichen eines frühen Diabetes mellitus haben könnten. Sie unterließen jedoch prospektive Studien, obwohl PERMUTT in einer früheren Arbeit (151) schon selbst betont hatte, daß zum Zwecke des Ausschlusses bzw. Beweises solcher Fälle mehrere Glukosetoleranztests über einen längeren Zeitraum notwendig seien. Die Autoren dachten auch an eine mögliche Beziehung zwischen psychiatrischen Störungen und idiopathischer Hypoglykämie, denn 3 weibliche Hypoglykämiepatienten hatten eine Depression und der einzig männliche Hypoglykämiepatient befand sich seit einigen Jahren in psychiatrischer Obhut. Alle 7 Patienten mit idiopathischer Hypoglykämie betrachteten sich selbst als allgemein nervös und ängstlich und waren vor der Studie von ihren Hausärzten gelegentlich mit Tranquilizern behandelt worden, jedoch mit jeweils geringem Effekt auf die hypoglykämischen Symptome.

JOHNSON et al. 1981 (105) verglichen die klinischen Charakteristika und MMPI-Skalen von 192 Patienten, die sich zur Bestimmung der reaktiven Hypoglykämie einem 5-Stunden-OGTT unterzogen. Die 192 Patienten - 123 Frauen und 69 Männer, 11-77 Jahre alt, 19% adipös - wurden in 3 Gruppen mit jeweils typischen Glukosekurven unterteilt: 1) alimentäre Gruppe - 13 Patienten mit Z.n. gastrointestinalen Operationen, 2) frühdiabetische Gruppe - 32 Patienten mit erhöhtem NBZ oder V.a. Diabetes mellitus und 3) unspezifische Gruppe - 147 Patienten. Die Geschlechtsverteilung Männer:Frauen war 2:1 in der unspezifischen und frühdiabetischen Gruppe, umgekehrt 1:2 in der alimentären Gruppe; Übergewicht bestand mit 28% etwas häufiger in der frühdiabetischen Gruppe gegenüber 17% in der unspezifischen und 20% in der alimentären Gruppe; die Altersverteilung war in allen Gruppen ähnlich. Die Mehrzahl der Patienten (129/192) klagten über ca. 15 Minuten bis mehrere Stunden dauernde Attacken, typischerweise mit Verwirrtheit, Zittrigkeit, Schwitzen, Schwäche und Müdigkeit, welche sich entweder nach Kohlenhydrateinnahme oder spontan besserten. Diese Episoden kamen bei allen 13 Patienten der alimentären Gruppe vor, in der unspezifischen Gruppe bei 104 von 147 Patienten und in der frühdiabetischen Gruppe bei 12 von 32 Patienten. Sämtliche während der Attacken vorkommende Symptome der unspezifischen Gruppe - ähnlich auch in den übrigen Gruppen - waren in abnehmender Häufigkeit: Schwitzen und Zittern; Schwäche, Müdigkeit, Erschöpfung und Lethargie; Verwirrtheit, Schwindel und Unruhe; Schleiersehen, "blackouts", Doppeltsehen und "numbness"; Kopfschmerzen oder Leeregefühl im Kopf; Depression, Angst, Reizbarkeit und

emotionale Labilität; Konzentrations- und Gedächtnisschwäche Die restlichen 63 der insgesamt 192 Patienten hatten zwar keine Symptomenattacken, jedoch chronische Symptome, vor allem Müdigkeit, Kopfschmerzen und Depression. Beim Vergleich der Glukosetoleranzkurven hatten die frühdiabetische und alimentäre Gruppe höhere 1-Stunden-Werte als die unspezifische Gruppe mit normaler Glukosetoleranzkurve. Die Blutzuckertiefstwerte waren vergleichbar, lagen jedoch bei der unspezifischen Gruppe in der 3. Stunde, bei der frühdiabetischen Gruppe in der 4. Stunde und bei der alimentä- Gruppe in der 2. Stunde - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (151, 95). Plasmaglukosetiefstwerte unter 50 mg/100 ml hatten 44 der 192 Patienten - 35/147 unspezifische Gruppe, 8/13 alimentäre Gruppe, 1/32 frühdiabetische Gruppe. 5 der 63 Patienten mit chronischen und 23 der 129 Patienten mit attackenartigen Symptomen im täglichen Leben wiesen eine Verstärkung bzw. ein spontanes Auftreten ihrer Symptome während des OGTT auf. Bei beiden Gruppen - a) mit chronischen Symptomen, b) mit Symptomenattacken - ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Glukosetiefstwerte im Vergleich der Patienten mit und ohne Symptome zur Zeit der Tiefstwerte im OGTT, ob diese nun unter oder über 50 mg/100 ml lagen. So zeigten während des OGTT aus der Gruppe a) mit chronischen Symptomen 2 Patienten bei 48 bzw. 49 mg/100 ml und 3 Patienten bei 55, 56 bzw. 82 mg/100 ml Symptome, dagegen 9 Patienten bei Tiefstwerten von 34-48 mg/100 ml keine Symptome. Aus der Gruppe b) mit Symptomenattacken im täglichen Leben hatten während des OGTT 8 Patienten (7 unspezifische, 1 alimentärer) bei Werten unter 50 (39-47) mg/100 ml Symptome und 12 Patienten bei Werten über 50 (50-69) mg/100 ml Symptome, dagegen hatten 22 Patienten bei Werten von 35-49 mg/100 ml keine Symptome. Um herauszufinden ob bei der Entstehung von Symptomen die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalles vom höchsten zum tiefsten Glukosewert mitbeteiligt sein könnte, wurden diese "slopes" in mg/Stunde berechnet. Sowohl bei Plasmaglukosetiefstwerten unter als auch über 50 mg/100 ml waren die "slopes" (Geschwindigkeitsrate des Blutzuckerabfalles) jedoch immer größer bei den Patienten, welche keine Symptome im OGTT hatten. Von den insgesamt 192 Patienten unterzogen sich 98 Patienten der Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Die MMPI-Ergebnisse dieser 98 Patienten wurden mit denen allgemeinmedizinischer Patienten verglichen. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) bei den 9 Skalen Hypochondrie, Depressiion, Hysterie, psychopathologische Störung, Männlichkeit-Weiblichkeit, Paranoia, Psychasthenie, Schizophrenie und Hypomanie. Bezüglich der Mf (Maskuline-feminine) Skala unterschieden sich sowohl die weiblichen als auch männlichen Patienten signifikant von den Allgemeinpatienten, beide Geschlechter zeigten ein mehr weibliches Interessensmuster. Beim Vergleich von Männern und Frauen innerhalb der 98 Patienten hatten die Männer signifikant höhere Werte auf der Depression- und Psychasthenie-Skala. Die Frauen zeigten

ein sog. "conversion V profile", welches Personen beschreibt, die emotionale Probleme auf den Körper projezieren und eine psychologische Interpretation oder Intervention ihrer Symptome ablehnen. Zusätzlich führten die MMPI-Profile zur Aufteilung der 98 Patienten in 4 Kategorien: normal-31-, soziopathisch -9-, neurotisch -48- und psychotisch -10-. Es fand sich keine Korrelation zwischen diesen Kategorien und den Glukosetoleranzkurven entsprechend den 3 Gruppen alimentäre, frühdiabetische und unspezifische Hypoglykämie oder dem Symptomenmuster. Insgesamt fanden JOHNSON et al. heraus, daß Hypoglykämiesymptome während des OGTT nicht mit den Plasmaglukosetiefstwerten oder der Geschwindigkeitsrate des Blutzuckerabfalles korrelierten, und daß die meisten der Patienten mit vermutlich hypoglykämischen Symptomen im täglichen Leben emotionale Störungen aufwiesen. Die Autoren vertraten die Ansicht, daß die im OGTT gemessenen Daten - speziell Plasmaglukosetiefstwert, Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalles, Präsenz von hypoglykämischen Symptomen und Anstieg von Kortison - weder einzeln noch zusammen als zuverlässige Kriterien für die Diagnose reaktive Hypoglykämie angesehen werden können. Sie empfahlen zur Diagnose der Hypoglykämie den Nachweis eines Plasmaglukosewertes von weniger als 45 mg/100 ml zum Zeitpunkt der spontanen Symptome. Im Gegensatz zu ANTHONY et al. (9) - "hypoglycemia causes personality disorder" - meinten JOHNSON et al., daß bei Patienten, die zur Bestimmung der reaktiven Hypoglykämie überwiesen werden, emotionale Störungen zwar einen großen Einfluß haben, diese emotionalen Störungen jedoch nicht der Hypoglykämie zugeschrieben werden können.

2) Kritische Betrachtung der sog. funktionellen Spontanhypoglykämien

Die größte Schwierigkeit der funktionellen Spontanhypoglykämien liegt darin, daß ihre Diagnose definitionsgemäß den Ausschluß aller organisch möglichen Ursachen verlangt. Angefangen von den frühesten bis hin zu neueren Arbeiten über sog. funktionelle Spontanhypoglykämien fällt auf, daß viele Autoren schon selbst kritisch anmerkten, daß eventuell doch eine organische Erkrankung die Ursache der Hypoglykämie sein könnte (137, 126, 159, 167, 103). Dabei dachten fast alle Autoren an einen frühen Diabetes mellitus als mögliche organische Ätiologie, zogen jedoch nicht die Konsequenz aus dieser Vermutung, sondern unterließen die weitere diagnostische Abklärung bzw. prospektive Studien.

Diese Überlegungen schlagen sich auch in der Nomenklatur nieder. So wird ab den 60er Jahren der Begriff reaktive Hypoglykämie oft dem der funktionellen Hypoglykämie vorgezogen, da letzterer eine nichtorganische Ursache impliziert. Außerdem findet sich vielfach die Unterteilung dieser reaktiven Hypoglykämien in alimentäre Hypoglykämie nach Magenoperationen, Hypoglykämie infolge Hormondefizit, frühdiabetische Hypoglykämie und idiopathische Hypoglykämie. Die reaktive Hypoglykämie ungeklärter Ursache wird als idiopathische und nicht als funktionelle Hypoglykämie bezeichnet, da der letztgenannte Begriff von psychoneurotischen Assoziationen begleitet ist. Sogar Autoren, welche strenge diagnositsche Kriterien für die Klassifikation der reaktiven Hypoglykämien forderten (97, 153), betonten die Möglichkeit eines frühen Diabetes mellitus als eigentliche Hypoglykämieursache auch bei einigen der Patienten mit sog. idiopathischer Hypoglykämie, und unterließen dennoch Kontrollen über einen längeren Zeitraum zum Ausschluß bzw. Beweis solcher Vermutungen.

Immer wieder zeigten und bewiesen Arbeiten, welche die Diagnose funktionelle oder reaktive Hypoglykämie überprüften, daß doch in vielen Fällen der Hypoglykämie eine organische Ursache zugrundelag (184, 53, 108, 9, 67). Die gefundenen organischen Hypoglykämieursachen waren vor allem latenter Diabetes mellitus, Z.n. Magenoperation, Schilddrüsen- und Nebennierenerkrankungen und Insulinom. Dieselben Autoren verdeutlichten außerdem durch die Überprüfung der Diagnose "funktionelle Hypoglykämie", daß in vielen Fällen keine Hypoglykämie, gleich welcher Ätiologie, die Ursache der Beschwerden darstellte, sondern vielmehr pseudohypoglykämische Konditionen wie Hyperventilationssyndrom oder neuropsychiatrische Erkrankungen vorlagen. Somit wäre vor der Diagnosestellung "funktionelle Hypoglykämie" nicht nur der Ausschluß aller organisch möglichen Hypoglykämieursachen sondern auch der Ausschluß aller von der Symptomatik her differentaldiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen zu fordern.

Die bis heute gebräuchlichste Testmethode für die Diagnosestellung der sog. physiologichen und funktionellen Hypoglykämien wie auch für die Klassifizierung der reaktiven Hypoglykämien ist der auf 5-6 Stunden verlängerte orale Glukosetoleranztest. Diesen Test jedoch beeinflußen zahlreiche Variablen und komplizieren seine Interpretation. Technische Einflußfaktoren sind Glukosedosis und -konzentration, Blutentnahme (venös, kapillär oder arteriell), Häufigkeit der Blutzuckerbestimmung, Genauigkeit und Methodik der Blutzuckerbestimmung sowie Tageszeit; Einflußfaktoren von Seiten des Patienten sind Alter und Geschlecht, Phase des Menstruationszyklus, Ernährungszustand und vorbereitende Diät, körperliche Aktivität vor und während des Tests, Glukoseabsorptions- und Magenentleerungsrate, Angst oder andere Emotionen, Einnahme von Medikamenten, Koexistenz anderer Erkrankungen sowie Körperpositionen während des Tests (121, 125). Angesichts dieser großen Anzahl von Variablen ist es nicht verwunderlich, daß wiederholte Tests bei denselben Personen verschiedene Ergebnisse zeigen (53, 71, 154). Außerdem macht die unterschiedliche Beachtung dieser Einflußfaktoren in den jeweiligen Arbeiten den Vergleich der Ergebnisse und damit auch die Beurteilung der Häufigkeit einer funktionellen Hypoglykämie noch schwieriger. Die Mißinterpretation von OGTT-Ergebnissen war wohl eine der wesentlichen Ursachen für die Überdiagnostizierung der funktionellen Hypoglykämie als Krankheit. Somit waren auch die Ärzte an der Verbreitung der sog. "non-hypoglycemia" - YAGER,YOUNG's Bezeichnung für unspezifische Beschwerden, welche fälschlicherweise niedrigen Blutzuckerwerten im OGTT zugeschrieben wurden - beteiligt (32). Zahlreiche experimentelle Arbeiten belegten das häufige Vorkommen von hypoglykämischen Blutzuckerwerten unter 50 mg/100 ml im OGTT ohne hypoglykämische Symptome (30, 106, 59, 117, 150, 96), d.h. einer transitorischen Blutzuckererniedrigung ohne klinische Signifikanz. Sofern gesunde Menschen im täglichen Leben spontan keine Symptome entwickeln, ist selbst das Auftreten eines hypoglykämischen Blutzuckerwertes mit vermutlich hypoglykämischen Symptomen im OGTT noch kein Beweis einer funktionellen Hypoglykämie. Diese Symptome im OGTT kommen ebenso häufig bei Personen ohne hypoglykämische Blutzuckerwerte vor (7, 105). Verschiedene im täglichen Leben vorkommende Symptome und Beschwerden von organisch Gesunden werden gerade bei Menschen mit psychologisch-psychiatrischen Persönlichkeitsstörungen oft als funktionelle Hypoglykämie überdiagnostiziert und fälschlicherweise zufälligen OGTT-Befunden zugschrieben (53, 67, 125, 105, Editorial British Medical Journal 1974).

In Übereinstimmung mit JOHNSON et al. 1980 sollte deshalb die Zuverlässigkeit des oralen Glukosetoleranztests für die Diagnose der funktionellen Hypoglykämie mit Vorbehalt gesehen und besser ersetzt werden durch Dokumentation eines Plasmaglukosewertes unter 45 mg/100 ml = 2,5 mmol/l zum Zeitpunkt des Auftretens der spontanen Symptome. Das Problem

jedoch ist, daß eben zum Zeitpunkt des spontanen Auftretens der vermutlich hypoglykämischen Symptome oft kein Arzt zugegen ist und die Diagnose retrospektiv erfolgen muß. Bei aller Problematik der retrospektiven Diagnosestellung kann die Diagnose Spontanhypoglykämie bestenfalls durch die Reproduzierbarkeit der Symptome favorisiert werden. Damit ist gemeint, daß die im täglichen Leben spontan vorkommenden Beschwerden im oralen Glukosetoleranztest - unter Beachtung aller obg. Einflußfaktoren dieses Tests! - zum Zeitpunkt eines hypoglykämischen Blutzuckerwertes unter 45-50 mg/100ml auftreten. Vorausgesetzt, daß alle anderen differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen sowie alle organisch möglichen Ursachen ausgeschlossen wurden, könnte dann wohl die Diagnose funktionelle oder idiopathische Spontanhypoglykämie gestellt werden.

III. Organische und exogene Hypoglykämien

1) Spontanhypoglykämie in frühen Stadien des Diabetes mellitus

Erste Beobachtungen von Spontanhypoglykämie als Frühsymptom eines Diabetes mellitus teilte UNVERRICHT 1935 (202) mit. Er suchte bei einer großen Anzahl junger Patienten (19-35 Jahre) mit unklaren Beschwerden, die nicht durch einen organischen Befund erklärbar waren, nach dem Vorhandensein einer Hypoglykämie. Bei einem Teil dieser Patienten, deren Beschwerden unter den "behelfsmäßigen Sammelbegriff der vegetativen Neurosen bzw. Neurasthenie fallen könnten", ergab sich die Diagnose Spontanhypoglykämie durch den Nachweis einer "Blutzuckererniedrigung und Besserung der Beschwerden bei Einnahme häufiger kleiner Zuckermengen". Gemeinsam war diesen Patienten eine "erhöhte Ermüdbarkeit, die sich in einem raschen Versagen körperlicher und geistiger Leistungen gegenüber äußerte", Schläfrigkeit und Neigung zu Schweißausbrüchen; daneben fanden sich Symptome wie mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Depression, Kopfdruck, Erregbarkeit und Magenbeschwerden. Einen Großteil dieser Patienten untersuchte UNVERRICHT nach Jahren wieder, wobei viele die Blutzuckererniedrigung nicht mehr aufwiesen, "ob nun als Folge der diätetischen Behandlung oder aufgrund von Umstellungen im Körper, mag dahingestellt bleiben". Überraschend jedoch war der Nachweis eines Diabetes mellitus bei 3 Patienten, 2 davon adipös; UNVERRICHT folgerte, daß die Spontanhypoglykämie in diesen 3 Fällen die Phase eines frühen Diabetes mellitus darstellte.

Eine viel zitierte, zentrale Arbeit über Spontanhypoglykämie als frühe Manifestation eines Diabetes mellitus veröffentlichten SELTZER,FAJANS und CONN 1956 (179). Sie beobachteten über einen Zeitraum von 6 Jahren 110 Fälle von latentem Diabetes mellitus ("mild diabetes") mit sekundärer Hypoglykämie. Diese 110 Patienten - 70 Männer und 40 Frauen, 19-80 Jahre, Durchschnittsalter 48 Jahre, 37 (= 34%) übergewichtig - hatten im OGTT alle einen 1-Stunden-Wert über 160 mg%, einen 2-Stunden-Wert über 120 mg% und zwischen der 3. und 5. Stunde einen Blutzuckerwert unter 50 mg% bis zu 20 mg% (mittlerer Tiefstwert 42 mg%). 76 der 110 Patienten (= 69%) klagten über postprandiale hypoglykämische Beschwerden im täglichen Leben wie Schwäche, Nervosität, Zittern, Hunger und Schwitzen - die meisten dieser 76 Patienten waren mit der Verdachtsdiagnose "funktionelle Hypoglykämie" überwiesen worden. Die restlichen 34 Patienten hatten keine hypoglykämischen Symptome - von diesen waren 28 schon mit der Verdachtsdiagnose Diabetes mellitus überwiesen worden. Bei 48 der 110 Patienten (= 44%) war ein familiärer Diabetes bekannt, 8 Patienten hatten bei früheren Untersuchungen eine Glukosurie und 2 Patienten "large babies"; die Kombination von Hypoglykämiesymptomen und einer definitiven oder wahrscheinlichen diabetischen Erbanlage bestand bei 40 der 110

Patienten (= 36%). ALLEN 1953 (3) hatte diese Kombination bei über 1200 Patienten sogar in 54,7% der Fälle gefunden, und betrachtete die Hypoglykämie ebenfalls als eine Art Prodromalzeichen eines Diabetes mellitus. SELTZER,FAJANS und CONN zeigten, daß ein latenter, unbehandelter Diabetes mellitus oft mit periodischer, symptomatischer Hypoglykämie assoziiert ist und daß die Symptome der Hypoglykämie zwischen der 3. und 5. Stunde des OGTT in vielen Fällen die früheste klinische Manifestation eines Diabetes darstellt. Sie warnten vor der Verwechslung mit einer funktionellen Hypoglykämie. Die Autoren vermuteten, daß das Vorkommen symptomatischer postprandialer Hypoglykämie bei Patienten mit latentem Diabetes mellitus auf eine verzögerte Insulinantwort, gefolgt von subsequenter exzessiver Insulinsekretion zurückzuführen sei. Dies konnte mit der Entwicklung sensitiver immunoreaktiver Methoden zur Plasmainsulinmessung von YALOW,BERSON 1960 (213) und SELTZER,ALLEN et al. 1967 (178) bestätigt werden. SELTZER,ALLEN et al. untersuchten zusätzlich den Einfluß des Übergewichts auf die Insulinsekretion und fanden heraus, daß die Insulinantwort sowohl bei Nichtdiabetikern als auch bei frühdiabetischen Patienten unabhängig vom Gewicht war.

NYDICK,SAMOLS et al. 1964 (147) schilderten den Fall der 53jährigen Frau E.B. mit Spontanhypoglykämie infolge eines latenten Diabetes mellitus, bei der ursprünglich ein Insulinom als Ursache vermutet worden war. Die Frau klagte über 2-3 x jährlich auftretende Attacken mit Zittrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Schwitzen und "mental clouding", denen hungerähnliche epigastrische Schmerzen vorausgingen. Einmal hatte sie während einer solchen Attacke das Bewußtsein verloren, aber zu dieser Zeit wurde keine Hypoglykämie dokumentiert. Diese Anfälle traten gelegentlich im Nüchternzustand auf, meistens jedoch zwischen 10.00 und 10.30 Uhr, verstärkt nach kohlenhydratreichem Frühstück; Besserung trat innerhalb 5 Minuten durch Fruchtsaft oder sonstige Süßigkeiten ein. Als der Hausarzt einen hypoglykämischen Blutzuckerwert von 33 mg/100 ml während einer solchen typischen Attacke um 10.30 Uhr - 3 1/2 Stunden nach einem Frühstück mit Toast, Eiern und Kaffee - dokumentierte wurde die Patientin zur Abklärung der Attacken ins Krankenhaus eingewiesen. Dort wurde die Diagnose Spontanhypoglykämie bei latentem Diabetes mellitus gestellt.

FALUDI,BENDERSKY und GERBER 1968 (57) fanden bei 42,5% von 238 untersuchten Adipösen einen frühen latenten Diabetes mit funktioneller Hypoglykämie. Vom Patientengut waren bekannte Diabetiker oder Patienten mit anderen Erkrankungen ausgeschlossen worden. Die 238 adipösen Patienten waren 199 Frauen und 39 Männer zwischen 15 und 72 Jahren (Durchschnittsalter 46,6 Jahre); etwas weniger als die Hälfte gaben ein familiäres Vorkommen von Diabetes an. Bei allen 238 Patienten wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, wobei 40 Patienten (17%) eine normale Glukosetoleranz

zeigten, während die restlichen 198 Patienten (83%) eine pathologische Glukosetoleranz aufwiesen. Diese 198 Adipösen ließen sich in 3 Gruppen aufgliedern: 1) 6 Patienten (2,5%) mit neu entdecktem manifesten Diabetes mellitus, 2) 91 Patienten (38%) mit latentem Diabetes mellitus und 3) 101 Patienten (42,5%) mit frühem latenten Diabetes mellitus und funktioneller Hypoglykämie. Funktionelle Hypoglykämie bedeutete einen Blutzuckerabfall unter 50 mg/100 ml zwischen der 4. und 5. Stunde des OGTT, sei er nun subklinisch = asymptomatisch oder klinisch = symptomatisch. Nur etwa 5% hatten charakteristische Hypoglykämiesymptome einige Stunden nach den Mahlzeiten, wie Kopfschmerzen, Nervosität und starken Hunger. Durch Gabe von Phenformin wurde die klinische oder subklinische funktionelle Hypoglykämie bei 85% der so Therapierten geringer bzw. verschwand ganz, sowohl Blutglukose- als auch Insulinkurven näherten sich dem normalen Bild. 31 rein diätetisch behandelte Adipöse mit frühem latenten Diabetes und funktioneller Hypoglykämie wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet: 13 Patienten, die kontinuierlich ihr Gewicht reduziert hatten, zeigten eine progressive Glukosetoleranzbesserung, bei 8 dieser 13 Patienten normalisierte sich die Glukosetoleranz vollkommen; 18 Patienten, die ihr Übergewicht beibehalten oder sogarvergrößert hatten, zeigten eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz, 3 dieser 18 Patienten bekamen einen manifesten Diabetes mellitus.

Auch HORTON,SHEIKHOLISLAM und BRESSLER 1968 (101) demonstrierten die guten therapeutischen Effekte von Phenformin bei 6 Patienten mit latentem Diabetes mellitus und symptomatischer reaktiver Hypoglykämie, wobei die Therapieergebdisse durch die Kombination mit kleinen Dosen Sulfonylharnstoffen noch verbessert werden konnten. Von diesen 6 frühdiabetischen Patienten - 5 Frauen und 1 Mann im Alter von 32 bis 52 Jahren - hatten 4 Frauen ein familiäres Vorkommen von Diabetes und war eine Frau adipös; alle 6 Patienten hatten postprandiale Hypoglykämiesymptome im täglichen Leben, die sich durch obg. Therapie deutliche besserten.

SHAW,KRYSTON,MILLS 1968 (182) zeigten den Nutzen kombinierter Glukose-Fruktose-Tests für Studium, Klassifikation und Entdeckung des Diabetes mellitus, besonders in frühen Stadien. Aufgrund der Analyse dieser Tests konnten 130 Patienten (43 Männer und 87 Frauen) in 3 Gruppen aufgeteilt werden: 1) diabetische Gruppe ("frankly diabetic") von 40 Patienten (13 Männer und 27 Frauen, 15 bis 62 Jahre) mit einem 1-Stunden-Wert über 160 mg/100 ml, 2-Stunden-Wert über 120 mg/100 ml sowie erhöhtem Nüchternblutzucker. Die restlichen 90 Patienten mit normaler Glukosetoleranz teilten sich in 2) frühdiabetische Gruppe ("early diabetic") von 50 Patienten (15 Männer und 35 Frauen, 17 bis 50 Jahre) mit Fruktose-Werten über 30 mg/100 ml und 3) normale Gruppe von 40 Patienten (15 Männer und 25 Frauen, 15 bis 48 Jahre) mit Fruktose-Antworten unter 30 mg/100 ml. Klinische Studien der

frühdiabetischen Gruppe ergaben 4 typische klinische Zeichen und Symptome: hypoglykämische Symptome bei 90%, Adipositas bei 74%, vage gastrointestinale Symptome wie Völlegefühl und Blähungen bei 60% sowie zyklische Ödeme (ohne eine andere Ätiologie) bei 34%. Die hypoglykämischen Symptome traten gegen 16.00 Uhr auf: Hunger, Schwäche, Schwitzen, Zittern, Nervosität, Sehstörungen und Verwirrung. Die klinischen Studien der diabetischen Patienten ergaben eine praktisch identische Inzidenz dieser Zeichen und Symptome - hypoglykämische Symptome bei 80%, Adipositas bei 63%, gastrointestinale Symptome bei 50% und zyklische Ödeme bei 38%. Phenformin-Therapie konnte diese Beschwerden deutlich bessern und die postprandialen Fruktose-Werte der frühdiabetischen Patienten auf normale Werte zurück bringen. Die Autoren betonten, daß Patienten mit vielen "funktionellen" Beschwerden immer auf das Vorhandensein eines frühen Diabetes mellitus hin untersucht werden müßten.

Speziell in Hinblick auf die reaktive Hypoglykämie untersuchte KRYSTON 1975 (111) 288 potentiell diabetische Patienten, d.h. Patienten mit familiärem Vorkommen von Diabetes mellitus väterlicher- wie mütterlicherseits, ohne daß diese Patienten selbst einen Diabetes mellitus hatten. Der 5-Stunden-OGTT ergab bei 106 der 288 Patienten einen chemischen Diabetes mit 1-Stunden-Wert über 160 mg/100 ml bzw. 2-Stunden-Wert über 120 mg/100 ml. Von diesen 106 klagten 84 über für die reaktive Hypoglykämie typische Symptome - diese Symptome wurden von den Autoren nicht angegeben - , welche oft im Glukosetoleranztest reproduzierbar waren. Ein hypoglykämischer Blutzuckerwert unter 60 mg/100 ml jedoch war nur bei 21 Patienten in der 3. bis 5. Stunde des OGTT nachweisbar. Die restlichen 182 der 288 Patienten erfüllten nicht die Kriterien für einen chemischen Diabetes und wurden als potentiell prädiabetisch betrachtet. Von diesen 182 Patienten klagten 126 über reaktive, postprandiale Hypoglykämiesymptome, jedoch nur 36 hatten hypoglykämische Blutzuckerwerte im OGTT.

Die Aufklärung der Diskrepanz zwischen der Häufigkeit von hypoglykämischen Symptomen und hypoglykämischen Blutzuckerwerten, wie sie auch in obiger Arbeit (111) vorhanden war, setzten sich COLE,BENEDICT et al. 1976 (36) zum Ziel. Sie studierten die Beziehung zwischen Blutzuckerwerten und dem Auftreten von hypoglykämischen Symptomen durch kontinuierliches Blutglukose-Monitoring (CBGM) bei 9 Patienten mit chemischem Diabetes und symptomatischer Hypoglykämie (3 Männer und 6 Frauen, 23 bis 49 Jahre), 5 Patienten mit chemischem Diabetes ohne symptomatische Hypoglykämie (1 Mann und 4 Frauen, 22 bis 44 Jahre) und 9 Erwachsenen mit normaler Glukosetoleranz (4 Männer und 5 Frauen, 21 bis 53 Jahre). Bei 6 der 9 Patienten mit chemischem Diabetes und symptomatischer Hypoglykämie war schon früher im OGTT ein Blutzukkerabfall unter 50 mg/100ml mit Symptomen wie Angst, Tremor, Schwäche, Hunger, Schwitzen, Tachykardie, Schwindel und

Kopfschmerzen nachgewiesen worden. COLE et al. zeigten, daß durch das CBGM bei 7 der 9 Patienten mit chemischem Diabetes und Hypoglykämiesymptomen ein hypoglykämischer Blutglukosewert unter 50 mg/100 ml registriert werden konnte, gegenüber nur 3 von diesen 7 durch das übliche Standard-Glukosetoleranztest-Protokoll. Bei 6 von diesen 7 konnte der hypoglykämische Blutzuckerwert durch ein Standard-OGTT-Protokoll plus Blutzuckerbestimmung während der hypoglykämischen Symptomatik nachgewiesen werden, wobei jedoch beachtenswert war, daß die Hypoglykämie-Symptomatik oft nicht mit dem tiefsten Blutzuckerwert korrelierte. Die Symptome waren nicht allen mit einem niedrigen Blutzuckerwert, sondern auch mit einem raschen Blutzuckerabfall assoziiert. Die Autoren nutzten diese zwei Parameter zur Berechnung eines hypoglykämischen Index, definiert als Blutzuckerabfall während einer 90-Minuten-Periode bis zum Erreichen des Blutzuckertiefstwertes, dividiert durch diesen Tiefstwert. Der hypoglykämische Index war 2,3±0,6 in der Gruppe der chemisch diabetischen Patienten mit symptomatischer Hypoglykämie, 0,7±0,3 in der normalen Gruppe und 0,8±0,3 in der Gruppe der chemisch diabetischen Patienten ohne symptomatische Hypoglykämie.

SOLTER und SEKSO 1979 (185) untersuchten 27 adipöse Nichtdiabetiker mit asymptomatischer reaktiver Hypoglykämie (Blutzucker $\leq$40 mg/100 ml) und 22 adipöse nichtdiabetische Kontrollpersonen ohne reaktive Hypoglykämie. Sie bestimmten während des 6-Stunden-OGTT die posthyperglykämische Glukosekonzentration und Insulinsekretion durch Berechnung der Flächen unter den Glukose- und Insulinkurven zwischen der 2. und 4. Stunde. Die gewonnenen Ergebnisse ließen vermuten, daß der relative posthyperglykämische Insulinexcess bei adipösen hypoglykämischen Personen im Vergleich zu adipösen nichthypoglykämischen Kontrollpersonen die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase vermindert. Die Autoren sahen in der verminderten Insulin-Glukose-Balance der posthyperglykämischen Glukosetoleranztestphase einen Beweis dafür, daß eine asymptomatische reaktive Hypoglykämie bei Adipösen keine physiologische Variante ist, sondern wahrscheinlich ein frühdiabetischer Zustand.

2) Spontanhypoglykämie bei Magenerkrankungen

Bekannt ist das sog. Spätdumping-Syndrom oder postalimentäre Spätsyndrom bei magenoperierten Patienten, mit 1-3 Stunden nach meist kohlenhydratreichen Mahlzeiten auftretenden Beschwerden wie Schwäche, Schwitzen, Unruhe etc., deren Ursache eine Hypoglykämie ist. Die hypoglykämischen Symptome dieser Patienten sind meist leichter Natur, nur selten wurden neuropsychiatrische Störungen mit Krampfanfällen und Koma berichtet (84). Magenoperierte Patienten haben eine viel höhere Inzidenz von hypoglykämischen Blutzuckerwerten im oralen Glukosetoleranztest als die Normalbevölkerung (33, 26), jedoch nicht alle Patienten mit chemischer Hypoglykämie haben auch Symptome der Hypoglykämie: LEICHTER und PERMUTT 1975 (114) fanden bei 14 von 16 gastrektomierten Patienten eine Plasmaglukose unter 50 mg/100 ml, davon zeigten 8 adrenerge und/oder neuroglukopenische Symptome; WIZNITZER et al. 1974 (209) fanden bei 14 von 17 Patienten mit Z.n. Vagotomie und Pyloroplastik eine chemische Hypoglykämie, jedoch nur bei 6 Patienten hypoglykämische Symptome. Die Häufigkeit des postalimentären Hypoglykämiesyndroms bei Magenoperierten wird mit 15% bis 50% angegeben (166).

Die alimentäre Hypoglykämie bei Magenoperierten läßt sich durch Anamnese und typische Glukose-Insulin-Kurven im Glukosetoleranztest relativ leicht von der funktionellen Hypoglykämie abgrenzen; die Frage nach dem Vorkommen von Spontanhypoglykämie bei nichtoperierten Magenkranken ist schwierig zu beantworten - die Literatur hierzu ist wenig ergiebig.

CHRISTLIEB 1938 (35) bemerkte erstmals das häufige Auftreten einer Hypoglykämie bei Patienten mit peptischem Ulcus und EVENSEN 1924 (52) bestätigte dies; er fand in einer Gruppe von 50 Patienten mit peptischem Ulcus bei 16% drei Stunden nach oraler Glukosebelastung eine Hypoglykämie. MUIR 1949 (142) beobachtete bei 15% von 80 Patienten mit Ulcus duodeni eine reaktive Hypoglykämie und führte dieses Phänomen auf eine rasche Magenentleerung zurück.

BERRY beobachtete 1957 (14) bei 7 von 10 Patienten mit Ulcus duodeni eine reaktive Hypoglykämie, assoziiert mit den Symptomen Kopfschmerz, Schwäche, Zittern, Schwitzen und Palpitationen, und illustrierte die Normalisierung der Glukosetoleranzkurven nach der Behandlung der Ulcera. BERRY betonte, daß diese hypoglykämischen Patienten "tense, neurotic or constitutionally inadequate individuals" waren und erörterte sogar die Möglichkeit, daß die Hypoglykämieneigung dem Ulcus vorausgehe und somit die Hypoglykämie das Ulcus verursache. 10 Jahre später vermuteten BUCHANAN et al. (28), daß möglicherweise der gleiche ätiologische Faktor, der für das peptische Ulcus verantwortlich ist, auch prädisponiert zur Entwicklung einer reaktiven Hypoglykämie.

ZIEVE,JONES,AZIZ 1966 (215) studierten 22 Patienten mit funktioneller Hypoglykämie und peptischem Ulcus. Diese 22 Ulcus-Patienten (21 Männer und 1 Frau, 22 bis 66 Jahre), die durch vermutlich hypoglykämische Symptome oder eine emotionale Übererregbarkeit auffielen, zeigten in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit die Symptome epigastrische Schmerzen, Unwohlsein, Hungerschmerzen, Schwäche und Zittern, Kopfschmerzen und Schwindel, Nervosität, Schweißausbrüche, gelegentliches Erbrechen, Doppelt- oder verschwommenes Sehen und Synkopen. Bei allen Ulcuspatienten wurden zwischen der 2. und 4. Stunde des OGTT hypoglykämische Werte von 28 bis 60 mg/100 ml gefunden, und die meisten hatten zu dieser Zeit Symptome wie Nervosität, Schwitzen oder Unwohlsein. Bei einigen Patienten zeigte die psychometrische MMPI-Studie eine unreife, ängstliche, abhängige und abwehrende Persönlichkeit. Die Besserung der Symptome mit der Ruhe und Erholung durch die Hospitalisation war typisch für diese Patienten. Die Autoren vermuteten eine Sequenz von "gastric hypermotility, hyperglycemia, hyperinsulinism and hypoglycemia and gastric hypersecretion" bei diesen angespannten, besorgten, und überreaktiven Personen mit wohl excessiver vagaler Antwort auf Essenszufuhr. Solche Patienten mit sog. funktioneller Hypoglykämie und peptischem Ulcus sollten nach ZIEVE et al. mit einer kohlenhydratarmen Diät und anticholinergen Medikamenten behandelt werden und falls eine Operation indiziert ist, sollte die Vagotomie und Pyloroplastik gewählt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch BITTNER 1981 (19). Bei 17 von 39 Patienten mit chronischen Ulcera duodeni stellte er 2 1/2 bis 3 Stunden nach oraler Glukosebelastung eine Hypoglykämie unter 50 mg/100 ml fest. Die Betroffenen sonderten signifikant mehr Magensäure ab als die 22 Patienten mit Normoglykämie und ihre Magenentleerungszeit war wesentlich kürzer. BITTNER nahm an, daß bei dem hypoglykämischen Ulcustyp mit hoher Säuresekretion und schneller Magenentdeerung eine Hyperaktivität des Nervus vagus zugrundeliegt und empfahl deshalb bei diesen hypoglykämischen Ulcuspatienten die Vagotomie als Operationsmethode der Wahl.

3) Alkohol-Hypoglykämie

1941 beschrieben BROWN,HARVEY (27) die ersten 6 Patienten mit "Spontanhypoglykämie" nach Alkoholabusus. Diese 6 unternährten chronischen Alkoholiker tranken vorwiegend "smoke", eine Art denaturierten Likörs mit nicht-äthanolischen Beimengungen wie Methanol, Gasolin und Äthylacetat. Ein Jahr später beobachteten TUCKER und PORTER (198) 4 Patienten mit Hypoglykämie infolge Abusus von "solox", ein alkoholisches Getränk ähnlicher Zusammensetzung wie "smoke". In beiden Arbeiten wurde die Hypoglykämie noch den nicht-äthanolischen Beimengungen zugeschrieben, wogegen 1949 BOTTURA et al. (23) über 11 Fälle postalkoholischer Hypglykämie berichteten und diese als Folge des Äthanols per se betrachteten. Eine Arbeit über 18 weitere Fälle aus Brasilien beinhaltete erstmals die äthanolinduzierte Hypoglykämie bei einem Kind nach akzidenteller Brandy-Einnahme (NEVES et al. 1950 (144)).

NEAME und JOUBERT 1961 (143) meinten, daß die postalkoholische Hypoglykämie die häufigste Ursache der Spontanhypoglykämien der unterernährten Bevölkerung Südafrikas sei. Über einen Zeitraum von 8 Jahren untersuchten sie 23 Patienten mit alkoholischer Hypoglykämie - mit Ausnahme eines Kindes Erwachsene, davon 17 Männer. Die Mehrzahl der Patienten trank seit Jahren, jedoch nur 6 wurden als chronische Alkoholiker betrachtet, mindestens die Hälfte waren nur Wochenendtrinker. Die Ernährung aller Patienten war unterkalorisch und dabei kohlenhydratreich, fett- und eiweißarm. Die meisten hatten ca. 12-24 Stunden vor dem die Hypoglykämie verursachenden Saufgelage nichts gegessen. 7 der 23 Patienten erwachten am Morgen nach dem Besäufnis, fühlten sich jedoch schwach und verloren dann das Bewußtsein. Dabei dauerte das Intervall vom Aufwachen bis zum hypoglykämischen Coma Minuten bis zu 2 Stunden und das Intervall zwischen Alkoholabusus und Einsetzen des Comas 8-15 Stunden. Die restlichen 16 der insgesamt 23 Patienten waren im Rausch zu Bett gegangen und wurden 12-24 Stunden später im hypoglykämischen Coma in das Krankenhaus eingeliefert. Bei der stationären Aufnahme waren insgesamt 21 Patienten im hypoglykämischen Coma, 1 Patient war geistig verwirrt, agressiv und ein anderer Patient war leicht stupurös, desorientiert und hatte eine verwaschene Sprache. Die Einweisungsdiagnosen reichten von Spontanhypoglykämie und Alkoholcoma über hypertensive Enzephalopathie und Schlaganfall bis hin zu Epilepsie. Die Blutglukosewerte lagen zwischen 9 und 47 mg/100 ml, bei allen Patienten trat unter Therapie mit 20-70 ml 50%iger Dextroselösung rasch Besserung ein. Die spezifischen Leberwerte zeigten eine "leichte und vorübergehende Hepatitis"; die Leberbiopsie ergab nur bei 3 von 17 eine Zirrhose, die restlichen 14 hatten eine normale Struktur. NEAME,JOUBERT betonten die mangelnde Ernährung als prädisponierenden Faktor für das Auftreten der Alkoholhypoglykämie. Bei den 3 Patienten, die während der Hypoglykämie biopsiert wurden, konnte das Fehlen der Glykogenvorräte nachgewiesen werden.

Einer dieser Fälle von Alkoholhypoglykämie wurde ausführlich geschildert: Ein 36jähriger afrikanischer Arbeiter hatte mit Freunden von 9.00 Uhr morgens bis 19.00 Uhr getrunken und ging dann, ohne Mittag- oder Abendessen, zu Bett. Am nächsten Morgen stand er um 5.00 Uhr auf und fuhr zur Fabrik, wo er um 6.00 Uhr zu arbeiten begann. Dabei fühlte er sich um 6.35 Uhr schwindlig, bekam heiß-kalte Schweißausbrüche und Beinkrämpfe, Verwirrung setzte ein und innerhalb einer halben Stunde konnte er weder seine Maschine bedienen noch die leichtere Arbeit erledigen, welche ihm ein Kollege übertragen hatte. Dann verlor er das Bewußtsein und Konvulsionen traten auf. Obwohl dieser Mann sonst als zuverlässig und intelligent bekannt war und immer nur an den Wochenenden getrunken hatte, wurde er entlassen, weil sein Arbeitgeber die postalkoholische Hypoglykämie als Trunkenheitszustand während der Arbeit angesehen hatte.

Auch FIELD,WILLIAMS,MORTIMORE 1963 (64) erkannten die Bedeutung vorausgehender Mangelernährung in der Pathogenese der Alkoholhypoglykämie. Ihre in vitro und in vivo Studien ergaben, daß für das Zustandekommen der Hypoglykämie in erster Linie die Hemmung der Glukoneogenese durch den Alkohol verantwortlich ist, in Verbindung mit verminderten Leberglykogenvorräten infolge inadäquater Ernährung. Sie beschrieben den Fall des 52jährigen Löters C.P. - ein chronischer Alkoholiker ohne Leberschaden - mit wiederholten Spontanhypoglykämie-Anfällen. Dieser Mann hatte unregelmäßige Eßgewohnheiten, er ließ des öfteren 1 bis 2 Mahlzeiten pro Tag ausfallen. Seine erste Hypoglykämie-Episode trat 10 Jahre vor der Diagnosestellung Alkoholhypoglykämie auf, mit Schwindel und Kollaps nach 24 Stunden Fasten. Weitere ähnliche Attacken folgten, jeweils durch Alkohol in Verbindung mit mangelnder Nahrungsaufnahme auftretend. Mehrmals konnte ein hypoglykämischer Blutzuckerwert während des Anfalls nachgewiesen werden, und die Symptome besserten sich immer prompt auf Glukosezufuhr. Durch orale Gabe von 40 ml Äthanol nach einer Fastenzeit von 68 Stunden ließ sich 3 Stunden später eine Hypoglykämie reproduzieren; Glukagongabe erhöhte den Blutzucker nicht. Während dieses Experiments hatte der Patient nicht gearbeitet. Dagegen ließ sich alleine durch 71stündiges Fasten verbunden mit Arbeit - jedoch ohne Alkohol - keine Hypoglykämie erzeugen; auf Glukagongabe erfolgte ein prompter Blutzuckeranstieg. Ebenso wie bei dem Patienten C.P. induzierte die Gabe von 35 ml Äthanol nach einer Fastenperiode von 44 Stunden bei allen 5 jungen (18-25 Jahre), stoffwechselgesunden Kontrollpersonen eine Hypoglykämie; nach Glukagongabe zeigte sich nur ein geringer Blutzuckeranstieg. Eine Fastendauer von 48 Stunden ohne Äthanol verursachte dagegen keine Hypoglykämie und auf Glukagongabe folgte ein stärkerer Blutzuckeranstieg. Im Anschluß an 15stündiges Fasten über Nacht entwickelten 3 Kontrollpersonen sowie der Patient C.P. nach Äthanolgabe von 35-50 ml keine Hypoglykämie und der hyperglykämische Glukagoneffekt war ungestört.

FREINKEL,SINGER et al. 1962 (72) studierten 7 Patienten, die im hypoglykämischen Coma nach Alkoholabusus eingeliefert worden waren. Ihre Analyse zeigte, daß die postalkoholische Hypoglykämie nach längerem Trinken ohne adäquate Ernährung auftrat, nicht auf chronische Alkoholiker beschränkt war, von Hypothermie begleitet war und innerhalb weniger Minuten nach Glukosegabe endete. Die Leberfunktionstests und Leberbiopsien waren normal oder minimal pathologisch. Schilddrüsen-, Nebennieren- und Hypophysen-Tests ergaben normale Werte. Bei allen 3 Patienten, bei denen die Reproduzierbarkeit geprüft wurde, ließ sich nach einer Nacht Fasten durch intravenöse oder perorale Alkoholzufuhr die Hypoglykämie auslösen; eine tiefere Hypoglykämie konnte nach 72stündiger Fastenzeit beobachtet werden. Daß purer Alkohol per se ein hypoglykämisches Agens ist, wurde an gesunden Personen bestätigt, wobei für diese Dokumentation vorausgehendes Fasten von 72 Stunden notwendig war. Die Alkoholhypoglykämie war nicht von einem manifesten Anstieg der peripheren Glukoseutilisation begleitet, die Vermutung direkter Effekte des Alkohols auf die hepatische Glukoneogenese wurde jedoch durch in vitro Ergebnisse bekräftigt.

In dem Zeitraum von September 1960 bis Juni 1962 wurden insgesamt 9 Patienten mit neurologischen Ausfällen bis hin zum Coma nach Alkoholabusus in das Stadtkrankenhaus von Boston eingeliefert; dies entsprach 0,015% der Gesamtaufnahmen in diesem Zeitraum. FREINKEL et al. untersuchten den Kohlenhydratstoffwechsel dieser Patienten mit klinischer Alkoholhypoglykämie sowie die experimentelle Reproduzierbarkeit dieses Syndroms (73) und sie studierten die Pathogenese der Alkoholhypoglykämie (74).
FREINKEL et al. 1963 (73) gaben eine kurze Charakterisierung der 9 Patienten (2 Frauen und 6 Männer im Alter von 23-81 Jahren sowie ein 16jähriger Schuljunge): 1) Eine 23jährige Frau wurde von ihrem Freund ins Hospital gebracht, nachdem er sie am Morgen nach einer Woche excessiven Trinkens und vernachlässigter Nahrungszufuhr nicht mehr aufwecken konnte; die Frau, die seit dem 19. Lebensjahr schwer trank, wurde innerhalb der letzen 3 Jahre mindestens viermal im hypoglykämischen Coma eingeliefert. 2) Der 16jährige Schuljunge hatte nur gefrühstückt und am Nachmittag beim Fischen ca. 2/3 einer Whiskyflasche getrunken, er wurde am frühen Abend comatös gefunden. 3) Ein 67jähriger Witwer, der seit Jahren täglich 1/2 bis 1 Flasche Whisky oder Gin trank, fühlte sich eines Morgens schwach und unruhig, nachdem er am Vortag 2 volle Mahlzeiten sowie eine Flasche Gin zu sich genommen hatte; er trank weiter Gin und wurde um 18.00 Uhr im hypoglykämischen Coma gefunden. 4) Eine 35jährige Hausfrau, die seit Jahren schwer trank, konsumierte am Tag vor der Krankenhauseinlieferung 1-2 Flaschen Gin und aß 3 volle Mahlzeiten; um 22.00 Uhr wurde sie außergewöhnlich müde, am nächsten Morgen war sie nicht mehr ansprechbar. 5) Ein 60j. Neger aß gewöhnlich wenig und trank aber umso mehr; eines Tages erschien er seinem Arbeitgeber "wie betrunken" und er

fiel nach einigen Stunden Arbeit ins hypoglykämische Coma, obwohl er an diesem Tag noch nichts getrunken hatte; am Vortag dagegen hatte er wie gewöhnlich viel getrunken und nur 2 Sandwiches gegessen. 6) Ein 81jähriger Trinker wurde Nachmittags bewußtlos eingewiesen, am Tag vorher hatte er nur gut gefrühstückt und 1 1/2 Flaschen Whisky getrunken. 7) Ein 42jähriger chronischer Alkoholiker wurde am Morgen nach dem Alkoholabusus (bei geringer Nahrungsaufnahme) im hypoglykämischen Coma eingeliefert. 8) Ein 75jähriger Mann der normalerweise 3 bis 4 Bier und ein Glas Whisky täglich trank, nahm eines Tages bei voller Ernährung 1/2 Flasche Whisky zu sich und erwachte am nächsten Morgen "mit schwerem Kopf", daraufhin trank er noch mehr Whisky und wurde um 22.00 Uhr stupurös gefunden. 9) Der 52jährige Mann wurde ebenfalls im hypoglykämischen Coma eingeliefert, er hatte am Tag vorher nichts gegessen und ungefähr 1/2 Flasche Wein getrunken. Die Plasmaglukosewerte dieser 9 Patienten variierten bei der Aufnahme von 6 bis 34 mg/100 ml. Trotz teilweise schwerem Alkoholismus war bei keinem der Patienten ein schwerer Leberschaden vorhanden; ebenso hatte keiner endokrine Störungen. Alle 9 Patienten waren mager, jedoch nicht unterernährt wie die Patienten früherer Arbeiten über Alkoholhypoglykämie (23, 144, 143). Bei 6 der 9 von FREINKEL et al. beschriebenen Patienten wurden unter experimentellen Bedingungen deren Trinkgewohnheiten simuliert, und bei allen 6 Patienten konnte das klinische Syndrom der Alkoholhypoglykämie reproduziert werden. Bei 6 von 7 Patienten war die Plasmaglukose durch Alkoholgabe nach einer Nacht Fasten signifikant niedriger, bei 5 unter 50 mg/100 ml; die hypoglykämische Antwort war prompter und stärker, wenn der Alkohol nach längeren Fastenperioden verabreicht wurde. Die experimentelle Alkoholhypoglykämie trat bei niedrigen Blutalkoholwerten auf, welche eine leichte Intoxikation nicht überschritten.
An 16 gesunden Erwachsenen demonstrierten FREINKEL et al. 1965 (74), daß die experimentelle Erzeugung einer Alkoholhypoglykämie vorausgehendes Fasten von 72 Stunden erforderte. Bei Patienten mit verminderter Glukoneogenese-Reserve, unabhängig von deren Ätiologie, war weniger diätetische Deprivation erforderlich und konnte die Alkoholhypoglykämie schon nach einer Nacht Fasten demonstriert werden. Dagegen war bei adipösen Personen auch nach 3 Tagen Fasten durch Alkohol keine Hypoglykämie produzierbar (ARKY und FREINKEL 1966 (10)).

BOUR et al. 1966 (24) demonstrierten an 8 unterernährten Alkoholikern das Auftreten einer Hypoglykämie nach excessiver Alkoholzufuhr; dabei war das klinische Bild trügerisch, da bei 5 der 8 Fälle die dominierenden Zeichen die der Trunkenheit waren.

MADISON 1968 (118) betonte in einer Übersicht der 101 bis dahin veröffentlichten Fälle von Alkoholhypoglykämie, daß die Häufigkeit der Diagnosestellung direkt proportional zur

Bekanntheit des Syndroms stehe und die veröffentlichten Fälle wohl nur einen Teil der tatsächlichen Häufigkeit darstellten. MADISON faßte zusammen, daß eine Hypoglykämie nach Einnahme alkoholischer Getränke bei gesunden Personen jeden Alters - ohne Lebererkrankungen, chronischen Alkoholismus oder Malnutrition - auftreten könne, daß jedoch Kinder und unterernährte, glykogendeprivierte Erwachsenen eine erhöhte Empfindlichkeit für die hypoglykämische Wirkung des Alkohols aufwiesen. Das klinische Bild der Alkoholhypoglykämie sei prinzipiell nicht verschieden von dem einer Hypoglykämie anderer Ätiologie, wenngleich die Zeichen des Hyperadrenalismus oft nicht vorhanden seien, da die meisten Patienten mit Alkoholhypglykämie stupurös oder bewußtlos gefunden werden. Blutalkohol war fast immer nachweisbar, jedoch meist unterhalb einer Konzentration von 21 mmol/l - sogar bei tiefen Alkoholhypoglykämien mit Blutglukosewerten unter 30 mg/100 ml. Zeichen der Leberschädigung waren nur selten vorhanden und die Routine-Leberfunktionstests gewöhnlich normal.

TURNER,OAKLEY,NABARRO 1973 (199) untersuchten die Plasmaglukose- und Insulinveränderungen nach Infusion von 500 ml 15%igem Alkohol. Durch diese Äthanolzufuhr konnten sie bei neun stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Personen schon nach 36 Stunden Fasten eine Hypoglykämie produzieren. ANDREANI,TAMBURRANO et al. 1974 (8) kamen zu dem gleichen Ergebnis. Drei gesunde Personen entwickelten nach 36stündigem Fasten während der Alkoholinfusion (75g in 4 Stunden) eine tiefe Hypoglykämie, wogegen vier andere gesunde Probanden nach 12 Stunden Fasten durch Alkoholinfusion keine Änderung der Blutglukose zeigten. Hormonelle Untersuchungen an diesen Gesunden sowie an einem chronischen Alkoholiker mit rezidivierendem hypoglykämischen Coma ließen vermuten, daß Alkohol komplexe Effekte auf das endokrine System hat und besonders die hypothalamischen Zentren betrifft, welche die Wachstumshormon-Sekretion regulieren.
Auch NYGREN und SUNDBAD 1980 (148) stellten bei 8 chronischen Alkoholikern im Gegensatz zu Normalpersonen einen gestörten α-adrenergen Effekt auf die basale Insulin- und GH (Wachstumshormon)-Sekretion fest, wobei diese Störungen bei den zwei Alkoholikern am stärksten waren, welche im hypoglykämischen Coma eingewiesen worden waren.

NIKKILÄ und TASKINEN 1975 (146) zeigten, daß bei gesunden, nichtfastenden Personen die orale Glukosetoleranz durch Alkohol nicht verändert wird; sie vermuteten jedoch, daß Alkohol die Glukoseabsorption aus dem Magen beschleunigen könnte, da die 30-Minuten-Blutzuckerwerte erhöht waren. Äthanol in einer mittleren Blutkonzentration von 1 mg/ml führte bei diesen normalgewichtigen gesunden Personen zu einer erhöhten und verlängerten Insulinantwort auf intravenöse Glukosebelastung mit gleichzeitig ansteigender Glukoseverschwinderate und verstärkten hypoglykämischen Blutzuckerwerten, bei einigen der Probanden sogar mit hypoglykämischen Symptomen. Bei adipösen Stoffwechselgesunden

dagegen waren diese Veränderungen nicht vorhanden. RÖDJMARK 1977 (162) demonstrierte an 7 gesunden Probanden (2 Frauen und 5 Männer), daß Alkoholeinnahme nach 48 Stunden Fasten eine Hypoglykämie mit Tiefstwerten von 2,0±0,1 mmol/l induziert.

O'KEEFE und MARKS 1977 (149) versuchten am Beispiel des "lunchtime gin and tonic", experimentell eine der vielen möglichen Situationen, bei denen Alkohol getrunken wird, so exakt wie möglich nachzustellen. 10 gesunde junge Personen - Nichtalkoholiker - bekamen zu drei verschiedenen Gelegenheiten im Intervall von 2 bis 3 Wochen immer um 13.00 Uhr jeweils einen der folgenden Cocktails: Gin und Tonic = G.T. (50g Alkohol entsprechend 3 Gin und 60g Zucker); Gin und "slimline" Tonic = G.S. (50g Alkohol und 0,5g Zucker); Tonic alleine = T. (60g Zucker). Blutglukose- und Insulinwerte, Verhalten und Symptome der 10 Probanden wurden jeweils 5 Stunden aufgezeichnet. Beide alkoholhaltigen Getränke (G.T. und G.S.) verursachten jeweils milde bis mäßige Trunkenheit. Gin und "slimline" Tonic (G.S.) hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Blutglukose- und Plasmainsulinwerte; die Blutglukose erniedrigte sich nur langsam und fiel bei keinem der Probanden unter 2,5 mmol/l. Gin und Tonic (G.T.) provozierte einen stärkeren Insulinanstieg und eine ausgeprägtere hypoglykämische Antwort als Tonic alleine; die mittleren Glukosetiefstwerte waren 2,74±0,68 mmol/l bei G.T. bzw. 3,21±0,36 mmol/l bei T.; bei 9 der 10 Probanden waren die Glukosewerte niedriger nach G.T. als nach T. und mit T. alleine fiel der Blutzucker nie unter 2,5 mmol/l. Bei 4 der 10 fiel die Blutglukose nach G.T. unter 2,5 mmol/l und bei 3 Personen produzierte diese reaktive Hypoglykämie neuroglukopenische Symptome wie Müdikgeit, Kältegefühl, Hunger und Kopfschmerzen. Die Autoren folgerten, daß die stärkere hypoglykämische Reaktion nach Alkohol plus Zucker auf die größere Insulinantwort zurückzuführen sei. Dies stimmt überein mit der Meinung von NIKKILÄ,TASKINEN (146), welche den alkoholinduzierten Hyperinsulinismus einem Zündeffekt des Alkohols auf die ß-Zellen zuschrieben, der die ß-Zellen empfindlicher mache für die insulinstimulierende Wirkung der Glukose oder anderer insulinotroper Stoffe; Alkohol selbst habe keinen Einfluß auf die Insulinsekretion. Eine alternative Erklärung zur Pathogenese der Alkoholhypoglykämie wäre nach O'KEEFE,MARKS, daß Alkohol eines oder mehrere intestinale, insulinfreisetzende Polypeptide stimuliert und somit die glukosestimulierte Insulinsekretion verstärkt. O'KEEFE,MARKS betonten, daß die alkoholinduzierte reaktive Hypoglykämie zu Motorradunfällen am späten Nachmittag beitragen kann; zu einer Zeit also, zu der die Blutalkoholwerte schon unter die forensische Grenze gefallen sind.

1972 gab SELTZER (176) eine Übersicht aller "drogeninduzierter" Hypoglykämiefälle von 1940 -1970, insgesamt 473 Fälle. Neben 220 Fällen von hypoglykämischem Coma infolge antidiabetischer Sulfonylharnstoff-Therapie war bei Nichtdiabetikern die Alkoholhypoglykämie mit 174 Fällen am zweit-

häufigsten; diese beiden Hypoglykämieursachen waren zusammen für über 80% der drogeninduzierten Hypoglykämien verantwortlich. In 7 bzw. 4 Fällen verursachte Alkohol plus Insulin bzw. orale Antidiabetika die Hypoglykämie. Von den 174 allein durch Alkohol induzierten Hypoglykämien betrafen 146 Erwachsene und 28 Kinder. Als prädisponierende Faktoren zählte SELTZER verminderte Nahrungszufuhr sowie hepatische oder renale Erkrankungen auf. Am häufigsten, bei Kindern wie bei Erwachsenen, war Mangelernährung der Wegbereiter aller drogeninduzierter Hypoglykämien, auch der Alkoholhypoglykämie. Dabei war eine Restriktionsdauer von Stunden - auslassen von 1-2 Mahlzeiten - bei 12 Fällen, von Tagen bei 10 Fällen und chronische Malnutrition bei 85 Fällen der Alkoholhypoglykämie prädisponierend; nur bei 7 Fällen alkoholischer Hypoglykämie im Kindesalter bestand normale Ernährung. Alkohol war die häufigste Hypoglykämieursache bei den 2-bis 6-jährigen Kindern sowie bei den Erwachsenen im Alter von 30 bis 60 Jahren; in letzterer Altersgruppe war der Alkohol per se bei 7 von 10 Patienten die Ursache der Hypoglykämie.

4) Medikamenteninduzierte Hypoglykämie - nicht Antidiabetika

Auf die in der ärztlichen Praxis am häufigsten vorkommenden iatrogenen Hypoglykämien durch Insulin oder orale Antidiabetika soll hier nicht eingegangen werden. Es sollte jedoch erwähnt werden, daß die Selbstinduktion dieser Hypoglykämieform eine wichtige Ursache von "Spontanhypoglykämien" darstellen kann, da diese Hypoglykämieform nicht nur in suizidaler Absicht, sondern auch um Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen induziert wurde, insbesondere bei medizinischem und paramedizinischem Personal sowie Diabetikern selbst oder deren Verwandten (MARKS,ROSE 1981), und somit differentialdiagnostisch bei allen Fällen von Spontanhypoglykämie Berücksichtigung finden müssen.

Salicylate sind seit Jahrzehnten als blutzuckersenkend bei Diabetikern bekannt, schon vor der Entdeckung des Insulins wurden sie gelegentlich zu diesem Zwecke verwendet (EBSTEIN 1876 (47)).
HECHT und GOLDNER 1959 (89) würdigten die hypoglykämische Wirkung der Acetylsalicylsäure nicht nur bei Diabetikern, sondern auch bei stoffwechselgesunden Personen. 13 Nichtdiabetikern und 12 Diabetikern wurden über 1 bis 3 Wochen große Dosen von Acetylsalicylsäure (4,8g/Tag) verabreicht; diese Dosen wurden gut toleriert. In den meisten Fällen wurde ein hypoglykämischer Effekt beobachtet, der umso deutlicher auftrat, je höher der initiale Blutzucker war, meist am 3. Tag der Medikation einsetzte und während der ganzen Behandlungszeit bestehen blieb. Der Mechanismus der hypoglykämischen Wirkung blieb unklar. Unter den 13 Nichtdiabetikern waren zwei Patienten mit Nebennierenrinden-Insuffizienz, ein Patient mit Malnutrition und zwei Alkoholiker, also Patienten mit gestörter Glukoneogenese oder Glykogenverarmung.
FANG et al. 1968 (58) bestätigten den bei Stoffwechselgesunden im Vergleich zu Diabetikern geringer auftretenden hypoglykämischen Effekt hoher Aspirindosen von täglich 4 bis 6g.
SELTZER (176) gab in seiner Übersicht der 473 Fälle drogeninduzierter Hypoglykämien des Zeitraumes von 1940 bis 1970 in 15 Fällen Salicylate als einzige Ursache an. Von diesen 15 Salicylat-Hypoglykämien waren 13 Fälle bei Kindern unter zwei Jahren und nur 2 von SELTZER selbst beobachtete Fälle bei Erwachsenen ("unpuplished observations"). Wie bei der Alkoholhypoglykämie war auch bei vielen der acetylsalicylsäureinduzierten Hypoglykämien eine verminderte Nahrungsaufnahme als prädisponierender Faktor vorhanden oder eine eingeschränkte Nierenfunktion. Daß bei Niereninsuffizienten aufgrund einer Akkumulation der Acetylsalicylsäure sogar mäßige Dosierungen von Aspirin eine symptomatische Hypoglykämie verursachen können, bestätigten DAVID et al. 1971 (44).

Während in SELTZER's Übersichtsarbeit von 1972 Propanolol nur als ein die hypoglykämische Wirkung der Antidiabetika potenzierendes Medikament aufgeführt wurde, waren in seiner Anschlußarbeit von 1979 (177) 6 Fälle von hypoglykämischem Coma allein durch Propanolol verursacht. Diese 6 Fälle jedoch betrafen Kinder. Bei Erwachsenen wurde eine propanolol-induzierte Hypoglykämie nur bei Patienten mit Gastrektomie-syndrom (110) sowie bei chronisch niereninsuffizienten Dialysepatienten (168, 104) beobachtet.

Antihistaminika können nach GOLDNER und JAUREGUI (77) zwar die Blutglukosekonzentration beim Erwachsenen erniedrigen; es ist jedoch kein Fall einer symptomatischen Hypoglykämie allein durch Antihistaminika bekannt.

E. VERKEHRSMEDIZINISCHE BEDEUTUNG DER PHYSIOLOGISCHEN UND FUNKTIONELLEN SPONTANHYPOGLYKÄMIEN

Die rechtliche Konsequenz einer Handlung wird entscheidend geprägt von der Zurechnungsfähigkeit der handelnden Person. Die bereits ausführlich geschilderten möglichen Erscheinungsformen der Hypoglykämie zeigen, daß sie durchaus in der Lage sind, diese Zurechnungsfähigkeit zu beeinflussen. Schon in der ersten Monographie über die Zuckermangelkrankheit hob WILDER J. 1936 (207) die forensische Bedeutung anfallsartiger psychischer Störungen im Rahmen spontanhypoglykämischer Zustände hervor. Auch später erschienen immer wieder Beiträge, die sich u.a. mit dem Einfluß von Spontanhypoglykämien auf die geistige Verfassung des Menschen im Zusammenhang mit juristisch relevanten Sachverhalten befaßten. Insbesondere im psychiatrischen Schrifttum sind eine Reihe von Arbeiten mit zum Teil umfangreicher Kasuistik über die Psychopathologie der Spontanhypoglykämie zu finden, etwa im Zusammenhang mit Eigentums- und Gewaltdelikten, Brandstiftungen, sexuellen Entgleisungen, Disziplinwidrigkeiten und Ordnungsverstößen (BLEULER 1954, ZIGEUNER und JAKLITSCH 1955, SCHRAPPE 1963 und 1964, STUTTE 1944 und 1965). Die breite und bunte Palette psychopathologischer Symptomatik spontanhypoglykämischer Zustände kann durchaus auffällige Verhaltensweisen und Fehlhandlungen zur Folge haben. Große Bedeutung speziell für die Verkehrssicherheit können selbst leichte hypoglyämische Zustände haben, die sich ggf. nur in Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsschwäche, verminderter sensorischer oder motorischeer Reaktion, passageren Enthemmungen oder Bewußtseinseinengungen äußern. MEYTHALER (134) wies darauf hin, daß alle ätiologisch in Frage kommenden Spontanhypoglykämie-Formen eine Verkehrsgefährdung darstellen können; besonders gefährdet jedoch seien gerade Menschen mit ausgeprägter vegetativ-nervöser Labilität durch Hypoglykämie nach längerer Essenspause. Weitere allgemeine Hinweise auf eine mögliche Verkehrsgefährdung durch physiologische bzw. funktionelle Spontanhypoglykämien gaben BAHNER und SCHWARZ (11) bzw. BERGER (13). Unter den oben beschriebenen Arbeiten über physiologische Spontanhypoglykämien finden sich jedoch keine, unter denjenigen über funktionelle Spontanhypoglyämien nur vereinzelt Kasuistiken mit Beschreibung von vermutlich hypoglykämischen Symptomen im Luft- (103) bzw. beim Straßenverkehr (126, 159, 25). Dabei führten die meisten der dargestellten Fälle nicht zu rechtsrelevanten Fehlhandlungen (103, 126, 159). Dagegen kam es bei dem von BOVILL (25) beschriebenen Autounfall zur Tötung eines Radfahrers; dem Gericht konnte dargelegt werden, daß die Patientin unter funktioneller reaktiver Spontanhypoglykämie litt und zum Zeitpunkt des Autounfalls höchstwahrscheinlich in einem solchen Ausmaß hypoglykämisch war, daß ihr Bewußtsein getrübt wurde. Damit bestand aufgehobene Zurechnungsfähigkeit nach §20 StGB, wonach "ohne Schuld handelt, wer bei Begehung der Tat wegen ... einer tiefgreifenden Bewußtseinsstörung ... unfähig ist, das Unrecht der

Tat einzusehen oder nach dieser Einsicht zu handeln". Das übergeordnete Problem, dem in solchem Zusammenhang Bedeutung zukommt, ist die Frage nach der Verantwortlichkeit des Patienten; diese wird im Strafrecht durch die Beurteilung der Zurechnungsfähigkeit (§ 20 und 21 StGB) geregelt. Die gutachterliche Stellungnahme des Arztes zu diesem Problem ist besonders schwierig, denn es muß entschieden werden,ob bei dem Patienten während der Tatzeit eine Spontanhypoglykämie vorgelegen hat oder als wahrscheinlich anzusehen ist. Diese Entscheidung ist offensichtlich schwer, da sich ein hypoglykämischer Anfall zur Tatzeit mangels bleibender Symptomatik und wegen großem zeitlichen Abstand zu der gutachterlichen Stellungnahme nicht mehr objektivieren läßt. Wurde hier in früheren Fällen auch eine Spontanhypoglykämie als strafausschließend angenommen und pro reo entschieden, so sollten doch in Anbetracht der fragwürdigen Existenz von sog. physiologischen oder funktionellen Spontanhypoglykämien solche Entscheidungen genauestens überlegt werden. Wie bereits oben ausführlich beschrieben legt die Entlarvung zahlreicher sog. funktioneller Spontanhypoglykämien als in Wirklichkeit organisch begründete Hypoglykämien die Vermutung nahe, daß es echte funktionelle Spontanhypoglykämien zumindest nicht in dem Ausmaße gibt. Hält man sich außerdem vor Augen, daß eine "Spontanhypoglykämie" zum Tatzeitpunkt nach kurzer Zeit schon nicht mehr nachzuweisen bzw. zu objektivieren ist, wird deutlich, daß hier die Spontanhypoglykämie bei Stoffwechselgesunden zu einer äußerst bequemen Schutzbehauptung werden kann, wenn sie von den Gerichten allzu leicht anerkannt wird. Auch bei kritischer Durchsicht der Fallbeschreibung von BOVILL fällt auf, daß sich die Verteidigung hauptsächlich auf die klinische Anamnese und die Demonstration einer reaktiven Hypoglykämie im oralen Glukosetoleranztest berief. Dies ist, wie schon oben erläutert, unzureichend für die Diagnosestellung funktionelle Hypoglykämie. Gerade vom rechtlichen Standpunkt aus ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, in der Retrospektive zu bestimmen, ob eine Person zu der relevanten Zeit eine Spontanhypoglykämie hatte.
Somit ist die Schlußfolgerung zu ziehen, daß eine Spontanhypoglykämie, die im juristisch bedeutsamen Umfeld sich ereignet oder behauptet wird, genauestens auf ihre Existenz und Ätiologie hin zu untersuchen ist. Läßt sich eine Hypoglykämie für diesen Zeitpunkt objektiv nachweisen, so ist sie zweifellos rechtlich relevant. Läßt sie sich jedoch nicht unmittelbar nachweisen, z.B. bei großem zeitlichen Abstand, wird sie also nur behauptet, und läßt sich auch bei gründlichster Diagnostik keine der zahlreichen anerkannt möglichen organischen Ursachen einer Spontanhypoglykämie finden, so wäre wohl sehr zu bezweifeln, daß eine solche vorgelegen hat.

F. SCHLUSSBETRACHTUNGEN

Von ca. 250 000 Patienten, die jährlich in der Mayo-Klinik behandelt werden, haben weniger als 100 tatsächlich eine Hypoglykämie gleich welcher Ätiologie - von der häufigsten Hypoglykämie infolge antidiabetischer Medikamente abgesehen (180). Dagegen meinte MEYTHALER noch 1965, daß ca. 15% der Gesamtbevölkerung an Hypoglykämien leide, wobei es sich in der überwiegenden Zahl um funktionelle Spontanhypoglykämien bei vegetativ-nervösen Menschen handele.

Die vorliegende Literaturübersicht zeigt jedoch, daß die Fälle von physiologisch/funktionellen Hypoglykämien immer seltener werden. Infolge strenger diagnostischer Kriterien, verfeinerter diagnostischer Möglichkeiten und neuer Kenntnisse können Fehldiagnosen vermieden und immer mehr Fälle ätiologisch zugeordnet werden. Die Liste der Spontanhypoglykämieursachen wird immer länger, und viele der heute noch als funktionell oder idiopathisch bezeichneten Hypoglykämien werden sich in der Zukunft wohl noch als organisch begründet erweisen. Hier seien vor allem die Ergebnisse der Onkologie und Immunologie angeführt. So ist mittlerweile eine Vielzahl von extrapankreatischen Tumoren bekannt, welche eine paraneoplastische Hypoglykämie verursachen können; wobei als pathogenetischer Mechanismus u.a. Serumproteine mit insulinähnlicher Aktivität (NSILA) immer häufiger nachgewiesen werden (119, 17). In den letzten Jahren wurden auch sog. Autoimmun-Hypoglykämien beschrieben, bei denen Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren nachgewiesen wurden (76, 197) - gerade bei einer Spontanhypoglykämie beim Stoffwechselgesunden ohne sonstige organische Erkrankungen sollte auch an diese Hypoglykämieursache gedacht werden.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Bereits kurz nach der Entdeckung des Insulins beobachtete HARRIS 1924 bei fünf Nichtdiabetikern Symptome, die den Erscheinungen bei der insulininduzierten Hypoglykämie diabetischer Patienten ähnelten. Diese Symptome z.B. Hunger, Schwäche und Angstneurose, traten nach einer Mahlzeit auf und waren mit Blutzuckerwerten unter 70 mg/100 ml korreliert. Unte normalen physiologischen Bedingungen wird der Blutzucker über einen Regelkreis auf einem Wert zwischen 80 und 100 mg/100 ml gehalten; die Rolle des Stellgliedes zur Konstanzerhaltung spielt hierbei das Insulin. Die häufigsten Erkrankungen bei Versagen dieses Regelkreises stellen der Diabetes mellitus sowie die iatrogene Hypoglykämie bei Insulinüberdosierung in der Diabetes-Therapie dar. Daneben richtete sich das Augenmerk in den letzten Jahrzehnten zusätzlich auf das Auftreten von Spontanhypoglykämien bei Nichtdiabetikern, im Zuge verfeinerter diagnostischer Möglichkeiten wurden immer mehr Ursachen für das Auftreten von Hypoglykämien außerhalb der Diabetes-Therapie gefunden. Wurde dabei zu Beginn noch recht häufig von Spontanhypoglykämie unbekannter Genese gesprochen, geriet diese Diagnose angesichts obg. Entwicklungen immer mehr ins Hintertreffen. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick der in der Literatur beschriebenen Fälle von sog. Spontanhypoglykämien bei Stoffwechselgesunden und versucht anhand dieser Fälle, eine Antwort zu geben auf die Frage, ob solche physiologische/funktionelle Spontanhypoglykämien, die als Schutzbehauptung in der forensischen Medizin zunehmend an Bedeutung gewinnen, möglich sein könnten.

Die Symptomatik der Hypoglykämie ist vielfältig und unspezifisch: Heißhunger, Schwitzen und Müdigkeit kommen ebenso vor wie Unruhe, depressive oder ängstliche Verstimmung und verschiedenste neurologische Störungen bis hin zur Bewußtlosigkeit. Mittels mehrerer Einteilungsmodelle und verschiedener Definitonen wurde immer wieder versucht, eine Ordnung in die ebenso vielfältigen Ursachen der Hypoglykämie zu bringen, so etwa nach pathophysiologischen, ätiologischen oder klinischen Gesichtspunkten. Man sprach von reaktiver, physiologischer oder funktioneller Spontanhypoglykämie, wobei sich der Umfang der damit gemeinten Fälle teilweise deckte, teilweise widersprach. Insgesamt konnte man sich auf keine einheitliche Definition und Nomenklatur festlegen. In letzter Zeit fordert jedoch die Mehrzahl der Autoren einen Blutzuckerwert unter 40 bis 50 mg/100 ml mit gleichzeitigem Auftreten von klinischen Symptomen der Hypoglykämie. Da MEYTHALER in seiner Einteilung den hier besonders interessierenden Spontanhypoglykämien bei Stoffwechselgesunden besondere Aufmerksamkeit widmete, lassen sich an seine Gliederung angelehnt, die in der Literatur beschriebenen Fälle von Spontanhypoglykämien grob in physiologische, funktionelle und organische/exogene Hypoglykämien einteilen.

Im Rahmen sog. physiologischer Spontanhypoglykämien werden Fälle von Hypoglykämien bei Sport und Muskelarbeit, Schwangerschaft und Laktation, Hunger und Mangelernährung sowie Kohlenhydratüberernährung beschrieben. Dabei gründete sich gerade in den frühen Fallbeschreibungen die Diagnose rein oder vorwiegend auf die vermutlich hypoglykämischen Symptome der Patienten, was aufgrund der Unspezifität der Symptomatik eine Vielzahl anderer Erkrankungen als Ursache in Frage kommen läßt. Ebenso wie die Diagnose nicht allein aufgrund der Symptomatik gestellt werden kann, rechtfertigt auch ein Blutzuckerabfall unter 50 mg/100 ml ohne Hypoglykämiesymptome nicht die Diagnose einer klinisch signifikanten Spontanhypoglykämie. Solche rein biochemischen "Spontanhypoglykämien" bilden jedoch einen Großteil der dargestellten Fälle oder experimentellen Arbeiten über sog. physiologische Hypoglykämien. Bei Anlegung strenger diagnostischer Kriterien sollte nach heutiger Meinung das Zusammentreffen beider Komponenten, also eines hypoglykämischen Blutzuckerwertes unter 50 mg/100 ml assoziiert mit hypoglykämischen Symptomen, gefordert werden. Unter diesem Gesichtspunkt zeigen die dargestellten Fälle, daß klinisch signifikante Spontanhypoglykämien bei Sport/Muskelarbeit und bei Kohlenhydratüberernährung als äußerst seltenes Ereignis angesehen werden können und physiologiche Spontanhypoglykämien bei Schwangerschaft/Laktation und bei Nahrungsentzug über mehrere Tage sogar gänzlich bezweifelt werden müssen.

Unter funktionellen Spontanhypoglykämien werden nach MEYTHALER Hypoglykämien ohne organische Ursachen verstanden. Dabei reicht die Bandbreite der Fälle vom Auftreten vermutlich hypoglykämischer Symptome bei vegetativ-labilen bzw. emotional gestörten Menschen über Hypoglykämie-Ereignisse nach Streß in Verbindung mit kohlenhydratreicher Nahrung oder auch ohne Verbindung zur Nahrungsaufnahme bei Gesunden bis zur Beschreibung typischer Hypoglykämiesymptome bei vermuteter nervöser oder konstitutioneller Ursache auch ohne eine erkennbare Beziehung zu einem auslösenden Ereignis. In neuerer Zeit finden sich Fallbeschreibungen nicht mehr so häufig, sondern werden mehr und mehr von Blutzuckeruntersuchungen an Stoffwechselgesunden im Rahmen von Testbedingungen abgelöst. Die größte Schwierigkeit der funktionellen Spontanhypoglykämien liegt darin, daß ihre Diagnose definitionsgemäß den Ausschluß aller organisch möglichen Ursachen verlangt. Viele Autoren räumten bereits selbstkritisch ein, daß hinter ihrer Diagnose "funktionelle Spontanhypoglykämie" sich eventuell doch eine organische Ursache verbergen könnte, wobei der latente Diabetes mellitus am häufigsten im Gespräch ist. Die nötige Konsequenz - Abklärung der möglichen organischen Ursachen - wurde jedoch nicht gezogen. Daß diese Skepsis durchaus ihre Berechtigung hatte, bewiesen einige Autoren, welche die Diagnose gründlich überprüften und sehr oft doch noch eine organische Ätiologie zu Tage führen konnten. Auch der meist benutzte Nachweis eines Blutzuckerabfalles im oralen Glukosetoleranztest ist

nicht unfehlbar. Dieser Test wird von zahlreichen Variablen beeinflußt, von technischen Unzulänglichkeiten ebenso wie von Einflußfaktoren seitens der Patienten. Angesichts der großen Zahl von Variablen ist es nicht verwunderlich, daß wiederholte Tests bei identischen Testpersonen verschiedene Ergebnisse zeigten, womit die Beweiskraft eines hypoglykämischen Blutzuckerwertes im OGTT sehr bedenklich erscheint. In Übereinstimmung mit JOHNSON et al. sollte deshalb die Zuverlässigkeit des OGTT für die Diagnose der funktionellen Spontanhypoglykämie mit Vorbehalt gesehen werden und besser ersetzt werden durch die Dokumentation eines Plasmaglukosewertes unter 45 mg/100 ml - bis 50 mg/100 ml - zum Zeitpunkt des Auftretens der spontanen Symptome. Die Schwierigkeit jedoch ist, daß zu diesem Zeitpunkt meist kein Arzt zugegen ist und die Diagnose retrospektiv erfolgen muß. Bei aller Problematik der retrospektiven Diagnosestellung kann die Diagnose "Spontanhypoglykämie" wohl bestenfalls durch die Reproduzierbarkeit der Symptome in Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Blutzuckerwert gestellt werden.

Organische und exogenen Ursachen können Auslöser hypoglykämischer Zustände sein und - sofern nicht diagnostisch erfaßt - eine "Spontanhypoglykämie bei Gesunden" vortäuschen. Hier ist vor allem ein latenter Diabetes mellitus in frühen klinisch nicht faßbaren Stadien als Ursache einer Spontanhypoglykämie bei nur vermeintlich Stoffwechselgesunden zu nennen. Des weiteren finden sich Spontanhypoglykämien beim stoffwechselgesunden Menschen im Gefolge von Magenoperationen und Magenerkrankungen wie Ulcus pepticum, wobei als Ursache eine Hyperaktivität des N. vagus vermutet wird. Nach Alkoholabusus sind nicht selten Fälle von "Spontanhypoglykämie" beschrieben, ohne daß sich eine Stoffwechselalteration feststellen ließe, und somit differentialdiagnostisch zu den sog. funktionellen Hypoglykämien wichtig. Hierbei sollen glykogendeprivierte Erwachsene eine erhöhte Empfindlichkeit für die hypoglykämische Wirkung des Alkohols aufweisen. Nicht-antidiabetische Medikamente wie Salicylate, Propanolol und Antihistaminika vermögen zwar auch den Blutzucker von Gesunden zu senken, ihre Bedeutung dürfte sich jedoch wohl beim Erwachsenen beschränken auf einen potenzierenden Faktor anderer Hypoglykämieursachen.

Die forensische Bedeutung der sog. physiologischen und funktionellen Spontanhypoglykämien ergibt sich aus der geschilderten Symptomatik und dem daraus möglichen Einfluß auf die Zurechnungsfähigkeit als entscheidenden Faktor rechtlicher Konsequenz. Selbst leicht hypoglykämische Zustände können speziell für die Verkehrsmedizin große Bedeutung haben. Das Vorliegen einer Spontanhypoglykämie mit entsprechender Symptomatik (etwa Bewußtseinsverlust) müßte Ausschluß der Zurechnungsfähigkeit nach §20 StGB zur Folge haben. Die gutachterliche Stellungnahme des Arztes zu diesem Problem ist besonders schwierig, denn es muß retrospektiv entschieden werden, ob bei dem Patienten während der Tatzeit

eine Spontanhypoglykämie vorgelegen hat oder als wahrscheinlich anzusehen ist. Dieser Nachweis ist offensichtlich schwer, da sich ein hypoglykämischer Anfall zur Tatzeit mangels bleibender Symptomatik und wegen großem zeitlichen Abstand nicht mehr objektivieren läßt.

In Anbetracht der immer häufigeren Entlarvung sog. funktioneller Spontanhypoglykämien als in Wirklichkeit organisch begründete Hypoglykämien - Prädiabetes etc. - oder nichthypoglykämische Zustände - Hyperventilationssyndrom etc. - liegt die Vermutung nahe, daß es echte funktionelle Spontanhypoglykämien zumindest in großem Ausmaß nicht gibt. Hält man sich außerdem vor Augen, daß eine "Spontanhypoglykämie" zum Tatzeitpunkt schon nach kurzer Zeit nicht mehr nachweisbar bzw. zu objektivieren ist, wird deutlich, daß hier die Spontanhypoglykämie bei Stoffwechselgesunden zu einer äußerst bequemen Schutzbehauptung werden kann, wenn sie von den Gerichten allzu leicht anerkannt würde. Bei der großen Anzahl anerkannter Hypoglykämieursachen sollte eine solche Behauptung sehr kritisch betrachtet werden. Sieht man darüber hinaus noch, daß die weitaus größte Anzahl von Hypoglykämien durch Stoffwechselstörungen und Tumoren sowie insulininduziert vorkommen, sinkt der Stellenwert der sog. funktionellen/physiologischen Spontanhypoglykämien soweit ab, daß ihre Existenz überhaupt bezweifelt werden kann. Dies kann durch die Entwicklung der letzten Jahrzehnte nur bestätigt werden, die zeigt, daß eine verfeinerte Diagnostik immer häufiger hypoglykämische Zustände früher unbekannter Genese als solche organischen Ursprungs nachweisen kann.

H. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Ahmed, M., Gannon, M.C.,Nuttall, F.Q.:
Postprandial plasmaglucose, insulin, glucagon and triglyceride responses to a standard diet in normal subjekts.
Diabetologia 12, 61-76, (1976)

(2) Alexander, F., Portis, S.A.:
A psychosomatic study of hypoglycemic fatigue.
Psychosomat. Med. 6, 191-206, (1944)

(3) Allen, O.P.:
Symptoms suggesting prodromal stage of diabetes mellitus.
Ohio State Med. J. 49, 213-215, (1953)

(4) American Diabetes Association, Endocrine Society and American Medical Association:
Statement on hypoglycemia.
Diabetes 22, 137, (1973)

(5) Anderson, J.W., Herman, R.H.:
Classification of reactive hypoglycemia.
Am. J. Clin. Nutr. 22, 646-650, (1969)

(6) Andreani, D.:
Die funktionellen Hypoglykämien.
Therapiewoche 26,1, 70-76, (1976)

(7) Andreani, D., Lefebvre, P., Marks, V.:
Hypoglycemia.
Proceedings of the European symposium, Rome.
Thieme Verlag Stuttgart 1976

(8) Andreani, D., Tamburrano, G. et al.:
Hormonal changes in alcohol hypoglycemia.
Diabetologia 10, 357, (1974)

(9) Anthony, D., Dippe, S., Hofeldt, F.D., et al.:
Personality disorder and reactive hypoglycemia - a quantitative study.
Diabetes 22, 664-675, (1973)

(10) Arky, R.A. and Freinkel, N.:
Alcohol hypoglycemia.
V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity.
New Engl. J. Med. 274, 426-433, (1966)

(11) Bahner, F. und Schwarz,G.:
Postabsorptive Hypoglykämien bei kohlenhydratreicher Ernährung.
Ärztl. Wschr. 14, 611, (1959)

(12) Becker, H., Berle, P., Walle, A., Voigt, K.D.:
Influence of late gestation and early puerperium on lipid and carbohydrate metabolism in normal females.
Acta Endocr. 67,570, (1971)

(13) Berger, H.:
Primär funktioneller Hyperinsulinismus.
Med. Klin. 51, 1326-1327, (1956)

(14) Berry, M.:
Studies of the unknown factors in duodenal ulcer.
Hypoglycemia as a possible etiological factor.
Amer J. Gastroent. 27, 31, (1957)

(15) Best, C.H., Partridge, R.C.:
Observations on olympic athletes.
Proc. R. Soc. Lond. B105, 323, (1930)

(16) Beyer, J.:
Die spontanen Hypoglykämien.
In: Mehnert, H. und Schöffling, K.
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Verlag Stuttart 1974, Seite 549 ff

(17) Beyer, J.:
Hypoglykämien bedingt durch extrapankreatische Tumoren.
Internistische Welt 3, 232-239, (1980)

(18) Beyer, J. und Pfeiffer, E.F.:
Die spontanen Hypoglykämien.
In: Pfeiffer, E.F.
Handbuch des Diabetes mellitus. Band 2
J.F. Lehmanns Verlag München 1969, Seite 173 ff

(19) Bittner, R.:
Zwei Typen von Ulcus pepticum Patienten.
Selecta 12, 1269, (1982)
Anläßlich eines Vortrages in Florenz 1981 auf dem International Symposium on Brain-Gut Axis.

(20) Björkmann, O. et al.:
Kurzbericht vom Schwedischen Ärztetag "Riksstämma" 1.-3. Dezember 1982 in Stockholm.
Durch körperliche Arbeit während des Fastens wird man nicht hypoglykämisch.
Arznei-Telegramm 2/1983, 12

(21) Bleicher, S.J., O'Sullivan, J.B., Freinkel, N.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy.
V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy.
New Engl. J. Med. 271, 866-872, (1964)

(22) Bleuler, M.:
Spontane Hypoglykämien.
In: Endokrinologische Psychiatrie.
Thieme Verlag Stuttart 1954, Seite 293 ff

(23) Bottura, C., Neves, D.P., et al.:
Hipoglicemia e coma hipolicêmico consequentes à intoxicação aguda por álcool etílico.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 4, 133-140, (1949)

(24) Bour, H., Dorf, G., Tutin, M. and Riquois, Y.:
Post-alcoholic hypoglycemia in the adult: clinical, biochemical and physiopathological considerations: study of eight cases.
Abstract in: Diabetologia 2, 142, (1966)

(25) Bovill, D.:
A case of functional hypoglycemia - a medico-legal problem.
Brit. J. Psych. 123, 353-358, (1973)

(26) Breurer, R.I., Moses, H., Hagen, T.C., Zuckerman, L.:
Gastric operations and glucose homeostasis.
Gastroenterology 62,1109-1119, (1972)

(27) Brown, T., Harvey, A.M.,:
Spontaneous hypoglycemia in "smoke" drinkers.
JAMA 117, 12-15, (1941)

(28) Buchanan, K.D., McKiddie, M.T., Lindsay, A.C. and Manderson, W.G.:
Carbohydrate metabolism in duodenal ulcer patients.
Gut 8, 325, (1967)

(29) Burke, M.D.:
Hypoglycemia: test strategies for laboratory evaluation
Compr. Ther. 6, 39-42, (1980)

(30) Burns, T.W., Bregant, R., Van Peenan, H.J., Hood, T.E.:
Observations on blood glucose concentration of human subjects during contineous sampling.
Diabetes 14, 186-193, (1965)

(31) Cahill, G.F.Jr., Herrera, M.G., Morgan, A.P. et al.:
Hormone-fuel interrelationships during fasting.
J. Clin. Invest. 45, 1751-1769, (1966)

(32) Cahill, G.F., Soeldner, J.S.:
A non-editorial on non-hypoglycemia.
New Engl. J. Med. 291, 905-906, (1974)

(33) Cameron, A.J., Ellis, J.P., McGill, J.I., Le Quesue,L.:
Insulin response to carbohydrate ingestion after gastric surgery with special reference to hypoglycemia.
Gut 10, 825-830, (1969)

(34) Chakrabarty, M.L.:
Blood sugar levels in slow starvation.
Lancet i, 596, (1948)

(35) Christlieb, W.:
Blutzuckerkurven und Magensaftproduktion bei verschiedenen Magenerkrankungen.
Deutsch. Arch. Klin. Med. 181, 394, (1938)

(36) Cole, R.A., Benedict, G.W., Margolis, S., Kowarski, A.:
Blood glucose monitoring in symptomatic hypoglycemia.
Diabetes 25, 984-988, (1976)

(37) Committee on Statistics of the American Diabetes Association:
Standardisation of the oral glucose tolerance test.
Diabetes 18, 299-310, (1969)

(38) Conn, J.W.:
The advantage of a high protein diet in the treatment of spontaneous hypoglycemia.
J. Clin. Invest. 15, 673-678, (1936)

(39) Conn, J.W.:
Interpretation of the glucose tolerance test: the necessity for a standard preparatory diet.
Am. J. M. Sc. 199, 555, (1940)

(40) Conn, J.W.:
The diagnosis and management of spontaneous hypoglycemia.
JAMA 134, 130-138, (1947)

(41) Conn, J.W. and Seltzer, H.S.:
Spontaneous hypoglycemia.
Amer. J. Med. 19, 460-478, (1955)

(42) Connor, H., Scarpello, J.H.B.:
An insulinoma presenting with reactive hypoglycemia.
Postgraduate Med. J. 55, 735-738, (1979)

(43) Dannehl, A.:
Hypoglykämien.
Diagnostik und Intensivtherapie 5, 99-102, (1980)

(44) David, D.S., Steere, A.C.Jr., et al.:
Aspirin-induced hypoglycemia in a patient on haemodialysis.
Lancet ii, 1092, (1971)

(45) Doege, K.W.:
Fibrosarcoma of the mediastinum.
Ann. Surg. 92, 955, (1930)

(46) Dorneweerd, D.D. and Nuttall, F.Q.:
Hypoglycemia in the adult.
Minnesota Medicine 63(7), 513-517, (1980)

(47) Ebstein, N.:
Zur Therapie des Diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salycylsauren Natrons bei demselben.
Berl. Klin. Wschr. 13, 337, (1876)

(48) Ellorhaoui, M. und Schultze, W.:
Zur spontanen Hypoglykämie.
Z. Ges. Inn. Med. 32(2), 53-58, (1977)

(49) Ensinck, J.W., Williams, R.H.:
Disorders causing hypoglycemia.
In: Williams, R. H.
Textbook of Endocrinology.
W.B. Saunders Company Philadelphia 1981, 844-875

(50) Erckelentz, W.:
Zur Kenntnis der konstitutionellen Spontanhypoglykämie.
Münch. Med. Wschr. 81, 550-554, (1934)

(51) Evans, I.W.:
Sugar, sex and sanity.
Carlton Press New York 1970

(52) Evensen, O.K.:
Alimentary hypoglycemia after stomach operations and influence of gastric emptying on glucose tolerance curve.
Acta Med. Scand. (supp.) 126, 1, (1942)

(53) Fabrykant, M.:
The problem of functional hyperinsulinism or functional hypoglycemia attributed to nervous causes.
I: Laboratory and clinical correlations.
II: Dietary and neurogenic factors; diagnostic and therapeutic suggestions.
Metabolism 4, 469-490, (1955)

(54) Fabrykant, M., Ashie, B.I. and Allen, J.F.:
Clinical versus laboratory hypoglycemia. An analysis of 81 oral glucose tolerance tests with arterial and venous blood sugar measurements.
Metabolism 4, 153, (1955)

(55) Fairwether, D.V.J.:
Changes in the levels of serum non esterified fatty acids and blood glucose in pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78, 707, (1971)

(56) Fajans, S.S., Floyd, J.C., Fij, S.K.:
Differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia.
In: Kryston, L.J., Shaw, R.A.
Endocrinology and Diabetes.
Eds. Grune and Stration 1975, 453-472

(57) Faludi, G., Bendersky, G., Gerber, P.:
Functional hypoglycemia in early latent diabetes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 868-875, (1968)

(58) Fang, V., Foyle, W.O., Robinson, S.M., Jenkins, H.J.:
Hypoglycemic activity and chemical structure of salicylates.
J. Pharmac. Sci. 57, 2111, (1968)

(59) Fariss, B.L.:
Prevalence of post-glucose-load glucosuria and hypoglycemia in a group of healthy young men.
Diabetes 23, 189-191, (1974)

(60) Felig, Ph., Cherif, A., Minagawa, A., Wahren, J.:
Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men.
New Engl. J. Med. 306, 895-900, (1982)

(61) Felig, Ph., Lynch, V.:
Starvation in human pregnancy: Hypoglycemia, hypoinsulinemia and hyperketonemia.
Science 170, 990, (1970)

(62) Field, J.B.:
Functional hypoglycemia.
In: Kryston, L.J., Shaw, R.A.
Endocrinology and Diabetes.
Eds. Grune and Stration 1975, 479-490

(63) Field, J.B. and Dekaban, A.:
Clinical and physiologic aspects of hypoglycemia.
Postgrad. Med. 38, 23-29, (1965)

(64) Field, J.B., Williams, H.E., Mortimore, G.E.:
Studies on the mechanism of ethanol-induced hypoglycemia.
J. Clin. Invest. 42, 497-506, (1963)

(65) Fink, R.R.:
Hypoglykämie.
Münch. Med. Wschr. 125, 81-84, (1983)

(66) Fisher, P.M., Hamilton, P.M., Sutherland, H.W., Stowers, J.M.:
The effect of gestation on intravenous glucose tolerance test in women.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 285, (1974)

(67) Ford, C.V., Bray, G.A. and Swerdloff, R.S.:
A psychiatric study of patients referred with a diagnosis of hypoglycemia.
Am. J. Psych. 133, 290-294, (1976)

(68) Fredericks, C. and Goodman, H.:
Low blood sugar and you.
Constellation international New York 1969

(69) Freinkel, N.:
Hypoglycemic disorders.
Proceedings of the sixth Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm July/August 1976. g
Amsterdam, Excerpta Medica Foundation 1969

(70) Freinkel, N., Mager, M., Vinnick, L.:
Cyclicity in the interrelationships between plasma insulin and glucose during starvation in normal young men.
J. Lab. Clin. Med. 71, 171-178, (1968)

(71) Freinkel, N., Metzger, B.E.:
Oral glucose toleance curve and hypoglycemias in the fed state.
New Engl. J. Med. 280, 820-828, (1969)

(72) Freinekl, N., Singer,D.L., Silbert,C.K., Anderson,J.B.:
Studies on the pathogenesis and clinical features of "alcohol hypoglycemia".
J. Clin. Invest. 41, 1359, (1962)

(73) Freinkel, N., Singer, D.L., Arky, R.A., et al.:
Alcohol hypoglycemia.
I Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol.
J. Clin. Invest. 42, 1112-1133, (1963)

(74) Freinkel, N., Arky, R.A., Singer, D.L., et al.:
Alcohol hypoglycemia.
IV Current concepts of its pathogenesis.
Diabetes 14, 350-361, (1965)

(75) Gautier-Smith, P.C.:
Clinical aspects of hypoglycemia.
In: Cumings, J.N., Kremer, M.
Biochemical aspects of neurological disorders.
Blackwell Oxford 1959, 159-168

(76) Goldman, J., Baldwin, D., et al.:
Characterisation of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia.
J. Clin. Invest. 63, 1050, (1979)

(77) Goldner, M.G., Jauregui, R.H.:
Hypoglycemic action of antihistaminic: a clinical evaluation.
Amer. J. Dig. Dis. 21, 160, (1954)

(78) Gottesbüren, H., Strohmeyer, G.:
Differentialdiagnose hypoglykämischer Zustände.
Tägl. Prax. 15, 229-234, (1974)

(79) Gounelle, H. and Marche, J.:
Spontaneous coma due to hypoglycemia in undernourished persons.
Occup. Med. 1, 48, (1946)

(80) Greif, St., Moro, E.:
Funktionelle Hypoglykämie.
Wien. Klin. Wschr. 63, 289-291, (1951)

(81) Gressner, P., Dahlmann, W., Prill, A., Rieling, K.:
Zentralnervöse neurologsische Herdstörungen bei Hypoglykämie.
Med. Klin. 68, 371-376, (1973)

(82) Griffiths, W.J.:
The syndromes of hypoglycemia.
In: Modern Trends of Endocrinology.
Ed. Butterworths London 1961

(83) Gross, R., Schölmerich, P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Schattauer Verlag Stuttgart 1977, Seite 568

(84) Hafken, L., Leichter, S., Reich, T.:
Organic brain dysfunction as a possible consequence of postgastrectomy hypoglycemia.
Am. J. Psych. 132, 1321-1324, (1975)

(85) Hagen, A.:
Blood sugar findings during pregnancy in normal and possible diabetes.
Diabetes 10, 438, (1961)

(86) Harper, C.R., Kidera, G. J.:
Hypoglycemia in airline pilots.
Aerosp. Med. 44, 769-771, (1973)

(87) Harris, S.:
Hyperinsulinism and dysinsulinism.
JAMA 83, 729-733, (1924)

(88) Hasting-James, R.:
Spontaneous hypoglycaemia.
Lancet i, 814-817, (1949)

(89) Hecht, A. and Goldner, M.G.:
Reappraisal of the hypoglycemic action of acetylsalicylate.
Metabolism 8, 418-428, (1959)

(90) Heisig, N.:
Innere Medizin in der ärztlichen Praxis.
Thieme Verlag Stuttart 1981, Seite 391

(91) Hermansen, L., Hultmann, E., Saltin, B.:
Muscle glycogen during prolonged severe exercise.
Acta Physiol. Scand. 71, 129-139, (1967)

(92) Hermansen, L., Pruett, E.D.R., Osnes, J.B., Giere,F.A.:
Blood sugar concentration in response to maximal exercise of short duration.
Acta Physiol. Scand. suppl. 330, 79, (1969)

(93) Hermansen, L., Pruett, E.D.R., Osnes, J.B., Giere,F.A.:
Blood glucose and plasma insulin in response to maximal exercise and glucose infusion.
J. Appl. Physiol. 29, 13-16, (1970)

(94) Hinckers, H.J.:
Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft.
Urban und Schwarzenberg Verlag München 1977

(95) Hofeldt, F.D.:
Reactive hypglycemia.
Metabolism 24, 1193-1208, (1975)

(96) Hofeldt, F.D., Adler, R.A., Herman, R.H.:
Postprandial hypoglycemia. Fact or fiction?
JAMA 233, 1309, (1975)

(97) Hofeldt, F.D., Dippe, S. and Forsham, P.H.:
Diagnosis and classification of reactive hypoglycemia based on hormonal changes in response to oral and intravenous glucose administration.
Am. J. Clin. Nutr. 25, 1193-1201, (1972)

(98) Hofeldt, F.D., Lufkin, E.G., Hagler, L., et al.:
Are abnormalities in insulin secretion responsible for reactive hypoglycemia?
Diabetes 23, 589-596, (1974)

(99) Holt, S., Heading, R.C., Carter, D.C., Prescott, L.F., Tothill, P.:
Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol.
Lancet i, 636-639, (1979)

(100) Hornbostel, H.:
1. Ätiologische und diagnostische Überlegungen bei der Hypoglykämie.
2. Die Therapie der Hypoglykämie.
DMW 93, 878-881, (1968)

(101) Horton, E.S., Sheikholislam, B.M. and Bressler, R.:
Combiened sulfonylurea-phenformin therapy of the dysinsulinism of early diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 778-786, (1968)

(102) Hultmann, E.:
Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to diet and exercise.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19 (suppl.), 94, (1967)

(103) Ibrahim, K., Kara, R.Y. and Zuberi, S.J.:
Spontaneous hypoglycemia - a case report.
J. Pakistan Med. Ass. 26, 7-9, (1976)

(104) Jensen, H.A., Bjaeldagr, P. and Broch-Møller, B.:
hypoglycaemia in propanolol-treated dialysis patients.
Lancet ii, 368, (1976)

(105) Johnson, D.D., Dorr, K.E., Swenson, W.M., Service, J.:
Reactive hypoglycemia.
JAMA 243, 1151-1155, (1980)

(106) Jung, Y., Khurana, R.C., Corredor, D.G., et al.:
Reactive hypoglycemia in women: results of a health survey.
Diabetes 20, 428-434, (1971)

(107) Keller, U.:
Hypoglykämie: Abklärung und Ursachen.
Schweiz. Med. Wschr. 110(13), 495-498, (1980)

(108) Khurana, R.C., Nolan, S., Stephan, Th., et al.:
Glucose, tolbutamide and leucin tolerances in hypoglycemia.
Postgrad. Med. 53, 118-125, (1973)

(109) Klotz, H.-P.:
Les hypoglycémies d'origine centrale.
Diabète 20, 113-120, (1972)

(110) Kolter, M.N., Berman, L., Rubenstein, A.H.:
Hypoglycemia precipitated by propanolol.
Lancet ii, 1389, (1966)

(111) Kryston, L.J.:
Diabetes and reactive hypoglycemia.
In: Kryston, L.J., Shaw, R.A.
Endocrinology and Diabetes
Eds. Grune and Stration 1975, 473-478

(112) Kühl, C.:
Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women.
I. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose.
Acta Endocr. 79, 709, (1975)

(113) Küppers, H.-J.:
Notfalltherapie des hypo- und hyperglykämischen Komas.
Z. Allg. Med. 58, 1392-1395, (1982)

(114) Leichter, S.B., Permutt, M.A.:
Effect of adrenergic agents in postgastrectomy hypoglycemia.
Diabetes 24, 1005-1010, (1975)

(115) Levine, S.A., Gordon, B. and Derick, C.L.:
Some changes in the blood following a marathon race, with special reference to the development of hypoglycemia.
YAMA 82, 1778, (1924)

(116) Lind, T., Billewicz, W.Z., Brown, G.:
A serial study of changes occuring in the oral glucose tolerance test during pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80, 1033, (1973)

(117) Luyckx, A.S., Lefebvre, P.J.:
Plasma insulin in reactive hypoglycemia.
Diabetes 20, 435-442, (1971)

(118) Madison, L.L.:
Ethanol-induced hypoglycemia.
Adv. Metab. Dis. 3, 85-109, (1968)

(119) Mähr, G., Breitfellner, G.:
Differentialdiagnose der paraneoplastischen Hypoglykämie.
Med. Klin. 77, 587-588, (1982)

(120) Malherbe, C., de Gasparo,M., de Hertogh,R., Hoet,J.J.:
Circidian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man.
Diabetologia 5, 397-404, (1969)

(121) Marks, V.:
Practical aspects of the investigation of disorders of carbohydrate metabolism.
J. Clin. Path. 22(suppl.2), 42-47, (1969)

(122) Marks, V.:
Spontaneous hypoglycemia.
Brit. Med. J. 1, 430-432, (1972)

(123) Marks, V.:
Hypoglycemia. 2. Other causes.
Clin. Endocr. Metab. 5(3), 769-782, (1976)

(124) Marks, V., Alberti, K.G.M.M.:
Selected tests in carbohydrate metabolism.
Ann. Clin. Bioch. 16, 6, (1976)

(125) Marks, V., Rose, F.C.:
Hypoglycaemia.
Blackwell Oxford 1.A. 1965, 2.A. 1981

(126) Marx, H.:
Über die Ätiologie unklarer Dämmerzustände.
Nervenarzt 6, 193-197, (1933)

(127) Marx, H.:
Die Spontanhypoglykämie.
DMW 62, 843, (1936)

(128) Merimee, T.J.:
Spontancous hypoglycemia in man.
Adv. Int. Med. 22, 301, (1977)

(129) Merimee, T.J., Tyson, J.E.:
Stabilisation of plasma glucose during fasting.
Normal variations in two separate studies.
New Engl. J. Med. 291, 1275-1278, (1974)

(130) Merimee, T.J., Tyson, J.E.:
Hypoglycemia in man. Pathologic and physiologic variants.
Diabetes 26(3), 161-165, (1977)

(131) Meythaler, F.:
Hypoglykämie, Spontanhypoglykämie, Hyperinsulinismus.
Ärztl. Forschung 3, 149-166, (1949)

(132) Meythaler, F.:
Erkennung, Gefahren und Behandlung der Hypoglykämie.
Der Internist 6, 426-433, (1965)

(133) Meythaler, F.:
Der tote Punkt ("second wind").
Med. Ernähr. 7, 113-116, (1966)

(134) Meythaler, F.:
Der hypoglykämische Syptomenkomplex im Straßenverkehr.
Therapie der Gegenwart 105, 810-821, (1966)

(135) Meythaler, F.:
Der hypoglykämische Symptomenkomplex.
In: Cobet, R., Gutzeit, K., Bock, H.E.
Handbuch der praktischen Medizin.
Klinik der Gegenwart Band III.
Urban und Schwarzenberg Verlag München 1977, 365-388h

(136) Meythaler, F. und Droste, A.:
Blutzuckeruntersuchungen bei leichtathletischen Sportarten.
Klin. Wschr. 13, 439-443, (1934)

(137) Meythaler, F. und Ehrmann, M.:
Über Spontahypoglykämien.
Erg. Inn. Med. 54, 116-143, (1938)

(138) Meythaler, F. und Wossidlo, K.:
Über den Adrenalingehalt des peripheren menschlichen Blutes bei sportlichen Leistungen.
Klin. Wschr. 16, 658-662, (1937)

(139) Misbin, R.I., Edgar, P.J., Lockwood, D.H.:
Adrenergic regulation of insulin secretion during fasting in normal subjects.
Diabetes 19, 688-693, (1970)

(140) Møller, E.B.:
Fasteblodsockervärden under normal graviditet.
Nordisk. Med. 82, 1505, (1969)

(141) Mowat, J. Lindsay, Y.C., Mckiddie, M.T.:
Blood sugar and plasma insulin levels in pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77, 241, (1970)

(142) Muir, A.:
Carbohydrate metabolism and gastric secretory activity
Quart. J. Med. 18, 235, (1949)

(143) Neame, P.B., Joubert, S.M.:
Postalcoholic hypoglycemia and toxic hepatitis.
Lancet ii, 893-897, (1961)

(144) Neves, D.P., Faria, C.V., Fujioka, T.:
Hiperglicemia e hipoglicemia consequentes à intoxicação aguda e erônica pelo álcool etílico.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 5, 115-120, (1950)

(145) Nielson, J.M.:
Vagotonia and hypoglycemic reaction.
Nerv. Ment. Dis. 63, 456-463, (1926)

(146) Nikkilä, E.A. and Taskinen, M.R.:
Ethanol-induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia and insulin secretion in normal, obese and diabetic subjects.
Diabetes 24, 933-943, (1975)

(147) Nydick, M., Samols, E., Kuzuya, T., Williams, R.H.:
A difficult diagnostic problem in spontaneous hypoglycemia: reactive hypoglycemia in mild diabetes mellitus.
Ann. Intern. Med. 61, 1122-1127, (1964)

(148) Nygren, A. and Sundbad, L.:
Disturbed α-adrenergic modulation of insulin and growth hormone secretion in chronic alcoholics.
Diabetologia 18, 193-195, (1980)

(149) O'Keefe, S.J.D. and Marks, V.:
Lunchtime gin and tonic a cause of reactive hypoglycemia.
Lancet ii, 1286-1288, (1977)

(150) Park, B.N., Kahn, C.B., Gleason, R.E., Soeldner, J.S.:
Insulin-glucose dynamics in nondiabetic reactive hypoglycemia and asymptomatic biochemical hypoglycemia in normals, prediabetics and chemical diabetics.
Diabetes 21, 373, (1972)

(151) Permutt, M.A.:
Postprandial hypoglycemia.
Diabetes 25, 719-736, (1976)

(152) Permutt, M.A., Delmez, J., Stenson, W.:
Effects of carbohydrate restriction on the hypoglycemic phase of the glucose tolerance test.
J. Clin. Endocr. Metab. 43, 1088-1093, (1976)

(153) Permutt, M.A., Keller, D., Santiago, J.:
Cholinergic blockade in reactive hypoglycemia.
Diabetes 26, 121-127, (1977)

(154) Permutt, M.A., Kelly, J., Bernstein, R., et al.:
Alimentary hypoglycemia in the absence of gastrointestinal surgery.
New Engl. J. Med. 288, 1206-1209, (1973)

(155) Portis, S.A.:
Life situations, emotions and hyperinsulinism.
JAMA 142, 1281-1286, (1950)

(156) Pruett, E.D.R.:
Glucose and insulin during prolonged work stress in men living on different diets.
J. Appl. Physiol. 28, 199-208, (1970)

(157) Radding, R.S.:
Pregnancy and carbohydrate metabolism.
Amer. J. Obstet. Gynaec. 83, 767, (1962)

(158) Rehfeld, J.F., Heding, L.G., Holst, J.J.:
Increased gut glucagon release as pathogenetic factor in reactive hypoglycemia?
Lancet i, 116, (1973)

(159) Rennie, T.A.C., Howard, J.E.:
Hypoglycemia and tension depression.
Psychosom. Med. 4, 273-282, (1942)

(160) Rodahl, K., Miller, H.I., Issekutz, B. Jr.:
Plasma free fatty acids in exercise.
J. Appl. Physiol. 19, 489-492, (1966)

(161) Rodman, H.M., Chowdbury, F., Bleicher, S.J.:
Abnormal hormonal responses in patients with reactive ("functional") hypoglycemia.
Abstract in: Diabetes 20, 373-374, (1972)

(162) Rödjmark, S.:
Counter-regulation of basal insulin secretion during alcohol-hypoglycemia in hypercalcemic and normo-calcemic man.
Acta Med. Scand. 201, 45-52, (1977)

(163) Rosenberg, M.:
Über artefiziellen und spontanen Hyperinsulinismus.
Klin. Wschr. 11, 2097-2103, (1932)

(164) Roszkowski, I., Janczewska, E.:
The daily glycemia profile in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynaec. 88, 204, (1964)

(165) Roth, O.:
Über die idiopathische Glykämie.
Med. Klin. 26, 1777-1780, (1930)

(166) Roth, D.A., Meade, R.C.:
Hyperinsulinism-hypoglycemia in the postgastrectomy patient.
Diabetes 14, 526-528, (1965)

(167) Sachsse, B., Blank, H.:
Funktionelle Hypoglykämie und organischer Hyper-insulinismus.
DMW 84, 1679-1682, (1959)

(168) Samii, K., Ciancioni, C., Rottembourg, J., et al.:
Severe hypoglycemia due to beta-blocking drugs in haemodialysis patients.
Lancet i, 545, (1976)

(169) Sarvin, C.T.:
The Hormones. Endocrine physiology.
Churchill London 1969

(170) Schettler, G.:
Innere Medizin. Band II.
Thieme Verlag Stuttgart 1980, Seite 386 ff

(171) Schmidt, R.F., Thews, G.:
Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin 1977, Seite 676 ff

(172) Scheider, R.W., Ancona, V.C.:
Hyperinsulinism and functional hypoglycemia.
Cleveland Clin. Quart. 12, 34-40, (1945)

(173) Schrappe, O.:
Das hypoglykämische Syndrom. Forensisch-psychiatrischer und psychopathologischer Beitrag.
Fortschritte Neurol. Psychiat. 31, 523-548, (1963)

(174) Schrappe, O.:
Zur Psychopathologie der Hypoglykämie.
Med. Welt 3, 123-126, (1964)

(175) Schröder, I.:
Ein Fall von alimentärer Hypoglykämie.
Acta Med. Scand. suppl. 26, 157-163, (1928)

(176) Seltzer, H.S.:
Drug-induced hypoglycemia. A review based on 473 cases
Diabetes 21, 955-966, (1972)

(177) Seltzer, H.S.:
Severe drug-induced hypoglycemia: A review
Compr. Ther. 5, 21-29, (1979)

(178) Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron,A.L., Brennan,M.T.:
Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabtes mellitus.
J. Clin. Invest. 46, 323-335, (1967)

(179) Seltzer, H.S., Fajans, S.S., Conn, J.W.:
Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of Diabetes mellitus.
Diabetes 5, 437-440, (1956)

(180) Service, F.J.:
Hypoglycemia.
N.Y. State J. Med. 78, 2122-2123, (1978)

(181) Service, F.J., Dale, A.J., Elveback, L.R., Jiang,N.S.:
Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 50 consecutive cases.
Mayo Clinic Proc. 51, 417-429, (1976)

(182) Shaw, R.A., Kryston, L.J., Mills, L.C.:
Plasma fucose and fucose tolerance in diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 787-795, (1968)

(183) Shen, S.-W., Bressler, R.:
Hypoglycemia.
Rational Drug Ther. 11(5), 1-5, (1977)

(184) Skillern, P.G., Rynearson, E.H.:
Medical aspects of hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. Metab. 13, 587-603, (1953)

(185) Solter, M. and Sekso, M.:
Increased posthyperglycemic insulin secretion area in obese subjects with asymptomatic reactive hypoglycemia
Horm. Metab. 11, 252-253, (1979)

(186) Spellacy, W.N., Goetz, F.C.:
Plasma insulin in normal late pregnancy.
New Engl. J. Med. 268, 988, (1963)

(187) Steinke, J. und Beyer, J.:
Spontanhypoglykämien.
In: Schwiegk, H.
Handbuch der Inneren Medizin. Band 7: Stoffwechselkrankheiten.
Springer Verlag Berlin 1975

(188) Stenström, T.:
Spontane hypoglykämische Reaktion bei stillender Frau.
Dtsch. Archiv. Klin. Med. 153, 181, (1926)

(189) Stenström, T.:
Einige Beobachtungen von "spontaner" hypoglykämischer Reaktion beim Menschen.
Acta Med. Scand. suppl. 26, 170-180, (1928)

(190) Stutte, H.:
Die forensische Bedeutung der Spontanhypoglykämie.
DMW 70, 508-510, (1944)

(191) Stutte, H.:
Zum Thema: Genußsüchtige Kinder.
Unsere Jugend 4, 263, (1952)

(192) Stutte, H.:
Das Blutzuckermangelsyndrom in seiner forensischen Bedeutung.
Mschr. Kriminol. 48, 67-88, (1965)

(193) Sussmann, K.E., Stimmler, L., Birenboim, H.:
Plasma insulin levels during reactive hypoglycemia.
Diabetes 15, 1-4, (1966)

(194) Switzer, E.:
Your moods and blood sugar.
Vogue, Okt. 1973, p226

(195) Szondi, L., Lax, H.:
About the alimentary glycaemic reaction in neurasthenia.
Z. Ges. Exp. Med. 64, 274-280, (1929)

(196) Talke, H., Maier, K.P.:
Hypoglykämie im Erwachsenenalter.
Therapiewoche 30, 5085-5089, (1980)

(197) Taylor, S.I., Grunberger, G., et al.:
Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor.
New Engl. J. Med. 307, 1422-1426, (1982)

(198) Tucker, H.S.G., Porter, W.B.:
Hypoglycemia following alcohol intoxication.
Amer. J. Med. Sci. 204, 559-566, (1942)

(199) Turner, R.C., Oakley, N.W., Nabarro, J.D.N.:
Changes in plasma insulin during ethanol-induced hypoclycemia.
Metabolism 22, 111-121, (1973)

(200) Tyson, J.E., Merimee,T.J.:
Some physiological effects of protein ingestion in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynaec. 107, 797, (1970)

(201) Umber, F.:
Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis.
Lehmann Verlag, München 1939, Seite 14

(202) Unverricht, E.:
Spontanhypoglykämie als transitorisches Syndrom.
DMW 61, 207-209, (1935)

(203) Victor, A.:
Normal blood sugar variation during pregnancy.
Acta Obstet. Gynaec. Scand. 53, 37-40, (1974)

(204) Ward, J.L.:
Emotional aspects of hypoglycemia.
In: Kryston L.J., Shaw, R,A.
Endocrinology and Diabtes.
Eds. Grune and Stration 1975, 491-497

(205) Waters, W.C.:
Spontaneous hypoglycemia: the role of diet in etiology and treatment.
South. Med. J. 24, 249-252, (1931)

(206) Widmark, E.M.P.:
On lactation hypoglycemias.
Acta Med. Scand. suppl. 26, 164-169, (1928)

(207) Wilder, J.:
Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit.
Weidemann und Co. Verlag Wien 1936

(208) Wilder, R.M., Allan, F.N., et al.:
Carcinoma of islands of pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia.
YAMA 89, 348, (1927)

(209) Wiznitzer, T., Shapira, N., Stadler, J., et al.:
Late hypoglycemia in patients following vagotomy and pyloroplasty.
Int. Surg. 59, 229-232, (1974)

(210) Wolff, F.:
Hypoglycaemia quackery.
Internat. Med. Tribune. Great Britain. April 27,1967, p. 8

(211) Wüstenberg, P.-W.:
Das Hypoglykämiesyndrom.
Z. Ges. Inn. Med. 25,473-479, (1970)

(212) Yager, J., Young, R.T.:
Non-hypoglycemia is an epidemic condition.
New Engl. J. Med. 291(2), 907-908, (1974)

(213) Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects.
Diabetes 9, 254-260, (1960)

(214) Yalow, R.S.; Berson, S.A.:
Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia.
Diabetes 14, 341-350, (1956)

(215) Zieve, L., Jones, D.G., Aziz, M.A.:
Functional hypoglycemia and peptic ulcer.
Postgrad. Med. 40, 159-170, (1966)

(216) Zigeuner, R., Jaklitsch, H.:
Über die forensiche Bedeutung der Spontanhypoglykämie.
Dtsch. Z. Gerichtl. Med. 44, 594-609, (1955)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. E. Liebhardt danke ich für die Überlassung des Themas und die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Geboren am 19.03.1955 in Dornbirn/Österreich

Eltern: Alois Steinhauser und Frau Walburga, geb. Maag

Seit 27.07.1981 verheiratet mit Dieter Jeschek

1961 - 1962: Volksschule Dornbirn/Österreich

1962 - 1967: Volkschule Lechbruck/Deutschland

1967 - 1970: Realschule Schongau

1970 - 1974: Gymnasium Schongau,
Abschluß mit Abitur (22.06.1974)

1974 - 1981: Studium der Humanmedizin an der Universität Regesnburg und der Technischen Universität München,
Abschluß mit der Ärztlichen Prüfung (28.04.1981)

04.05.1982: Erhalt der deutschen Staatsangehörigkeit

24.05.1982: Approbation als Arzt

Seit Juli 1981 Ärztin an der Klinik Reithof Bad Feilnbach